

REZERPIN – TIPUSU

ALKALOIDOK

ÉS

SZTEREOIZOMERJEIK

SZINTÉZISE

Kandidátusi értekezés

Dr. BLASKÓ GÁBOR

1979

REZERPIN-TIPUSU ALKALOIDOK ÉS SZTEREOIZOMERJEIK
SZINTÉZISE

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

Irta:

Dr. Blaskó Gábor

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke
MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport
Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutató
Intézete

1 9 7 9.

Mindenekelőtt Dr.Szántay Csaba akadémikusnak, Kutatócsoportunk vezetőjének tartozom köszönettel a téma kijelöléséért, irányításáért, munkámat állandóan figyelemmel kísérő sokoldalu utmutatásáért.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Dr.Tőke László egyetemi tanárnak, aki a tématerületre bevezetett és tapasztalatainak átadásával, elméleti irányítással messzemenő támogatást nyújtott.

A Kutatócsoport tagjai közül elsősorban Dr.Honty Katalin tud.főmunkatárának a mindennapi segítségét köszönöm, amelyet minden elméleti és preparatív probléma megoldásakor nyújtott, továbbá a disszertáció összeállításában nyújtott kritikai tevékenységét. Szeretném megköszönni Dr.Szabó Lajos tud.tanácsadó sokoldalu szakmai segítségét, utmutatását.

A szinképek elkészítéséért a Dr.Kolonits Pál vezette tanszéki Műszerlaboratóriumnak, az analizisekért Dr.Baloghné Batta Ilona által irányított Mikroanalitikának mondok köszönetet. A tömegspektrumok Dr.Tamás József tud.osztályvezető, a magmágneses rezonancia felvételek Dr.Radics Lajos tud.csoportvezető irányításával az MTA Központi Kémiai Kutató Intézetében készültek, munkámhoz nélkülözhetetlen közreműködésüket hálásan köszönöm.

A preparatív munkában való részvételért Vajjon Mária, Moravcsik Imréné és Bacsó Gizella technikusokat, a dolgozat gépeléséért Szabó Klárát illeti elismerés.

Végezetül köszönettel tartozom a Magyar Tudományos Akadémiának, az MTA Központi Kémiai Kutató Intézet vezetőinek, és a CHINOIN Gyógyszergyárnak munkám támogatásáért.

Tartalomjegyzék

	Oldal
Bevezetés, célkitűzés	1
 1. <u>Fejezet, irodalmi áttekintés</u>	 3
1.1. A rezerpin-tipusu alkaloidokról	3
1.2. A johimbánváz sztereokémiája	4
1.3. A térszerkezet meghatározására szolgáló fizikai és kémiai módszerek	8
1.3.1. IR-spektroszkópia	8
1.3.2. NMR-spektroszkópia	9
1.3.3. ORD, CD vizsgálati módszerek	11
1.3.4. Az aszimmetriacentrumok inverziója	11
1.4. Johimbánvázias vegyületek szintézise	15
1.4.1. Sztereoizomer johimbánvázak felépítése	15
1.4.2. Johimbinalkaloidok szintézise	18
1.4.3. A rezerpin szintézise	21
1.5. Hazai tudományos háttér	25
1.5.1. Normál-, allo- és epiallo-johimbánvázias alkaloidok totálszintézise	25
1.5.2. Berbánvázias rezerpin analógonok szintézise	29
1.5.3. Kísérletek az allojohimbinon C ₁₈ szubsztitúciójára	31
 2. <u>Fejezet</u>	 34
2.1. Szintézis stratégiánk ismertetése	34
2.2. α-Metoxi-propionsavészter oldalláncot tartalmazó indolo[2,3-a]kinolizin keton <u>123</u> előállítása	36
2.3. Hat aszimmetriacentrumot tartalmazó normál-johimbánvázias vegyületek szintézise	39
2.3.1. 18-Metoxi-normál-johimbin sztereoizomerek előállítása és térkémiája	39

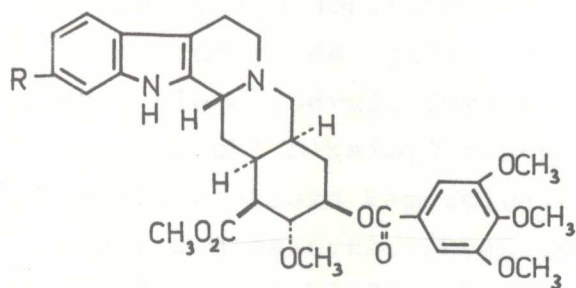
	Oldal
2.3.2. Normál-johimbánvázas rauneszcin sztereoizomerek előállítása	49
2.4. Hat aszimmetriacentrumot tartalmazó allo- johimbánvázas vegyületek szintézise	52
2.4.1. A megfelelően szubsztituált allojo- himbánváz kialakítása	52
2.4.2. Az E-gyűrű sztereokémiájának vizsgálata	63
2.4.3. Rezerpin-tipusu alkaloidok és sztereo- izomerjeik szintézise	82
3. <u>Fejezet</u> , kísérleti rész	89
Összefoglalás	127
Irodalom	132

Bevezetés, célkitűzés

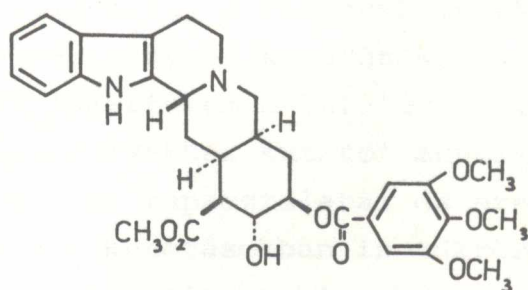
Napjainkban a szerves kémia tudományterületén belül a természetes anyagok kémiája áll az érdeklődés egyik középpontjában. A tématerületen belül különösen jelentős szerepet játszanak az alkaloidok, elsősorban a változatos és értékes biológiai hatásaik miatt.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport Szántay Csaba akadémikus vezetésével közel két évtizede foglalkozik gyógyászatilag jelentős alkaloidok szintézisével. Az elért eredmények közül kiemelkedik az emetin, a korinanteidin, a vinkamin és a különböző johimbin sztereoizomerek sztereospecifikus totálszintézise. A felsoroltak közül az emetin és a vinkamin ipari szintézise is megvalósult.

Az öt aszimmetriacentrumot tartalmazó johimbinalkaloidok szintézise (1965-1973) során szerzett tapasztalatok reális reményt nyújtottak arra, hogy új célkitűzésünket a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkaloidok - a dezerpidin a raunescin, és sztereoizomerjeik - totálszintézisét is sikerrel megvalósítsuk.



R = OCH₃ Rezerpin
R = H Dezerpidin



Raunescin

A Kutatócsoport által korábban kidolgozott felépítési elv, a megismert és eredményesen használt sztereospecifikus reakciók birtokában egy olyan nagyteljesítményű szintézis

elv képe rajzolódott ki, mellyel az alkalmasan helyettesített johimbánváz valamennyi variánsa hozzáférhetővé válik és ezen tulmenően a kapcsolódó szubsztituensek térállásának változtatására is lehetőség nyílik.

Tervünket a korábbi kutatási hagyományainknak megfelelően lineáris típusu szintézissel kívántuk megvalósítani. Ezért alapvető célul egy olyan univerzális szinten előállítását tűztük ki, mely reaktivitás és sztereokémia szempontjából egyaránt alkalmas arra, hogy belőle a hat aszimmetriacentrumot tartalmazó johimbánváz vegyületek lehető legtöbb képviselőjét előállíthassuk. Ugyanakkor érdeklődésünk kiterjedt elméleti kérdések tanulmányozására is, így például a sztereokémia és a reaktivitás, valamint a konformációs analízis egyes témaköreinek vizsgálatára.

Kutatómunkánk szervesen kapcsolódott az országosan kiemelt szintű kutatási témák egyikéhez, a biológiailag aktív vegyületek kutatásához, s ezáltal napjaink tudománypolitikai célkitűzésének alapelvéhez.

Kandidátusi disszertációmban ennek a munkának eredményeiről és jelenlegi állásáról kívánok beszámolni.

Az 1. fejezetben, az irodalmi részben rövid áttekintést olvashatunk a johimbánváz alkaloidokról, a térszerkezetük felderítésére és totálszintézisükre irányuló kutatások elsődleges kiemelésével. Ugyancsak itt ismertetem a Kutatócsoport azon korábbi alkaloidszintéziseit, melyekhez kutatói munkám kezdeti szakasza kapcsolódik, s melyek tapasztalatai és eredményei a disszertációmban bemutatott kutatásokban is tükröződnek. Ezekre a későbbiekben már mint irodalomra hivatkozom.

A 2. fejezetben kutatásaink eredményeiről számolok be. Bemutatom a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkaloidok előállítására kidolgozott új szintézisünket, ismertetem a normálváz és az allováz rauneszcín sztereoizomerek első szintézi-

sével kapcsolatos kutatási tevékenységünket, továbbá a természetes dezerpidinből leszármaztatható 3-izo-metil-dezerpát totálszintézisét.

A 3.fejezetben az elvégzett kísérletek leírását, az előállított anyagok fizikai, kémiai tulajdonságainak és spektroszkópiai adatainak ismertetését találhatjuk. Függeléként csatolom a disszertációhoz tartozó közleményeket, valamint egy képletgyűjteményt, mely a dolgozat olvasását kívánja megkönnyíteni.

1. FEJEZET

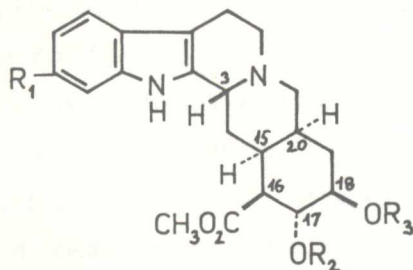
Irodalmi áttekintés

1.1. A rezerpin-tipusu alkaloidokról

A Rauwolfia növénycsalád alkaloidjai kiemelkedő helyet foglalnak el a természetes szerves anyagok kémiájában. Alig találunk olyan alkaloidkémiai kézikönyvet, monográfiát, mely ne foglalkozna ezen értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező, változatos strukturájú és bonyolult sztereokémiai felépítésű alkaloidcsalád egyes képviselőivel.

1. táblázat

Rezerpin-tipusu alkaloidok^{*}



N é v	R ₁	R ₂	R ₃
Rezerpin (1)	OCH ₃	CH ₃	TMB ^a
Dezerpidin (2)	H	CH ₃	TMB
Rauneszcin (3)	H	H	TMB
Pszeudorezerpin (4)	OCH ₃	H	TMB
Raugusztin (5)	OCH ₃	TMB	H
Izorauneszcin (6)	H	TMB	H
Rezcidin (7)	OCH ₃	H	TMC ^b
Rezcinnamin (8)	OCH ₃	CH ₃	TMC

a/ TMB = 3,4,5-trimetoxibenzoil

b/ TMC = 3,4,5-trimetoxicinnamoil

* A rezerpin-tipusu alkaloidok közé sorolhatók még a rezerpin (1) és dezerpidin (2) 19,20-dehidroszármazékai a raujemidin (9) és a dezerpidin (10), továbbá az allovázis 3-izorezerpin (11), valamint a természetben is előforduló rezerpin N-oxid (12), raujemidin N-oxid (13).

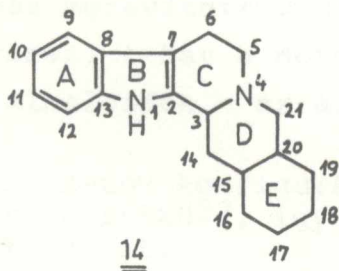
A Rauwolfia alkaloidok közül legismertebbek a rezerpin-tipusu alkaloidok; - a rezerpin(1), a dezerpidin(2) és a rauneszcin(3) (lásd 1. táblázat), melyek szelektív vérnyomáscsökkentő hatását már korán felismerték. Közülük a rezerpin(1) mint kitűnő antihypertóniás gyógyszer hatalmas karriert futott be a világ gyógyszerpiacán.

A rezerpinalkaloidoknak kiterjedt irodalma van. Teljesre törekvő monográfiák^{1,2}, a fontosabb adatokat összegző táblázatos művek³, és a nagyszámu, de különböző szempontból íródott könyvek, összefoglalók⁴⁻⁸ mellett találhatunk előfordulásukkal^{3,6}, bioszintézisükkel^{9,10}, fizikai-kémiai és spektroszkópiai tulajdonságaikkal¹¹⁻¹⁶, valamint speciálisan sztereokémiájukkal^{17,18} foglalkozó részletes műveket is. Ezen túlmenően az alkaloidkémiai kutatások keretein belül a tématerület fejlődéséről, és az elért legújabb eredményekről két új monográfia-sorozat^{19,20} tájékoztat rendszeresen.

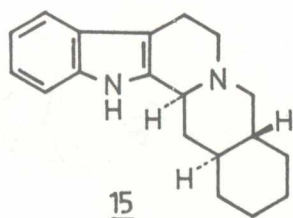
Ez a körülmény lehetővé teszi, hogy az irodalmi összeállítás rövid legyen és benne a szintetikus vegyész szempontjai kapjanak fő hangsúlyt. A fejezet elsődleges célja az, hogy bemutassa a rezerpinalkaloidok sztereokémiai problémáit, és összefoglalja totálszintézisükre végzett kutatásokat, beleértve az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport vonatkozó munkáját is.

1.2. A johimbánváz sztereokémiája

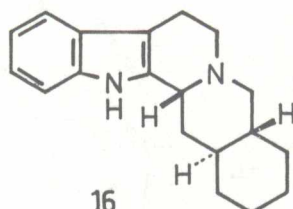
A rezerpinalkaloidok pentaciklusos gyűrűrendszerét - a részlegesen telített indolo[2,3-a]benzo[g]kinolizint - a váz térbeli felépítésének megjelölése nélkül johimbánváznak (14) nevezzük.



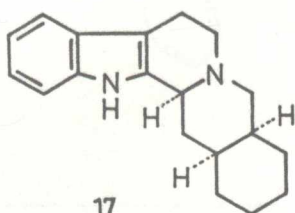
A három aszimmetriacentrummal rendelkező alapváz (14) nyolc sztereoizomer, azaz négy sztereoizomer racemát alakjában létezhet^{*}. Ezek a normál (15)-, pszeudo (16)-, allo (17) - és epiallojohimbán (18) racemátok²¹.



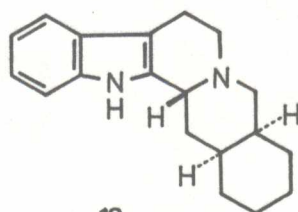
15
NORMÁL N



16
PSZEUDO P



17
ALLO A

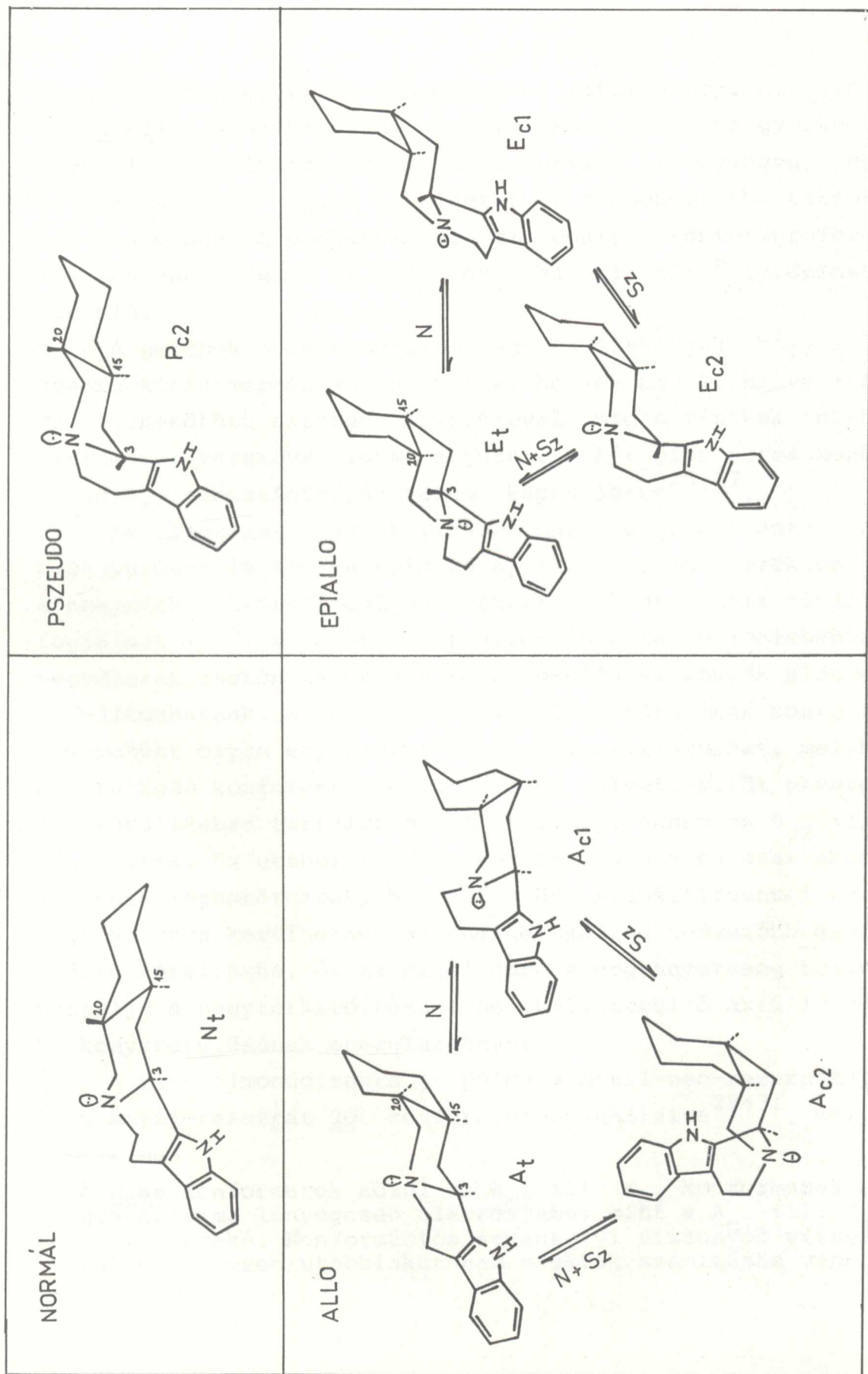


18
EPIALLO E

A felsorolt racemátok sztereokémiai viszonyait a négy racemát egy-egy antipódjának szerkezetével szokás jellemezni, és ilyenkor azt az antipódot tüntetjük fel, melyben a 15-ös szénatomhoz kapcsolt hidrogén α -térállású, azaz a gyűrűk alkotta képzeletbeli sík alatt foglal helyet²³. Ehhez igazodik ezután a többi szubsztituens térállásának - egyben relatív konfigurációjának - α és β jelölése²¹.

A gyűrűk anellációjának módja és a sztereoizomerek közötti különbség jobban tükröződik perspektivikus ábrázolásmód esetén (lásd 1. ábra). Látható, hogy a normál- és a pszeudo-johimbánváz merevített gyűrűrendszer. Bennük a D/E gyűrűkapcsolat transz, tehát a normál- és pszeudo-johimbánvázat tartalmazó alkaloidok - az alapvázakhoz (15, 16) hason-

* A tercier nitrogénatom konfigurációjának inverziója kis aktiválási energiaértékű²², így jelenléte nem növeli a sztereoizomerek számát.



1. ábra: Sztereoiszomer johimbánvázak perspektivikus ábrázolása

lóan - csupán egyetlen konformerben létezhetnek. Az allo- és epiallo- johimbánvázas vegyületekben D/E-cisz gyűrűkapcsolat található, amely székinverziót is megenged, így mindkét alapváz (17, 18), valamint az e csoportokba tartozó alkaloidok három-három un. "all-chair" konformer formájában [egy transz (t), és két cisz (c₁, c₂)]^{*} fordulhatnak elő.

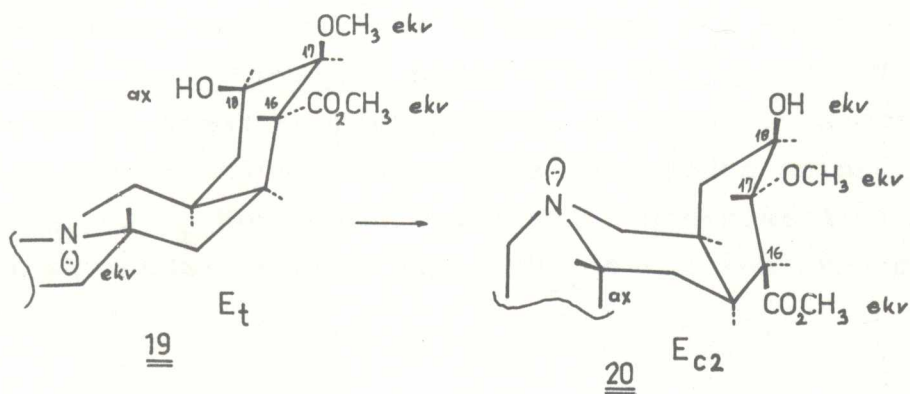
A perspektivikus ábrákból azt is láthatjuk, hogy a transz-konformerből az egyik cisz-be (c₂-be) székinverzióval egybekötött nitrogén-inverzióval, míg a másikba (c₁-be) nitrogén inverzióval lehet eljutni. A két cisz forma között pedig egy székátfordulás teremt kapcsolatot^{25,27}.

Az alapvázak legstabilisabb konformerje a transz C/D-gyűrűanellációt tartalmazó A_t ill. E_t, mert ezekben a nagytérkitöltésű indol-helyettesítő ekvatoriális térállást foglalhat el²⁸. Szubsztituált allo- és epiallo-johimbánvázas vegyületek esetén azonban a konformációs viszonyok alapvetően megváltozhatnak. A helyettesítők kölcsönhatásának energiaminimumaként olyan egyensúlyi helyzet is kialakulhat, melyben az uralkodó konformer nem az - indol helyettesítőt ekvatoriális térállásban tartalmazó - A_t ill. E_t, hanem az A_{c2} ill. E_{c2} forma. Ez utóbbi konformerek természetesen csak akkor lehetnek meghatározóak, ha az E gyűrű szubsztituensei csak ezen az uton kerülhetnek az energetikailag kedvezőbb ekvatoriális térállásba, és az ezzel járó energianyereség tulkompenzálja a nagytérkitöltésű indol helyettesítő axiális állásba kényszerülésének energiaigényét.

A fent elmondottakra jó példa a metil-neo-rezerpát (19) és a metil-rezerpát (20) konformációs analízise²⁹⁻³¹, mely

* A cisz konformerek közül az A_{c2} ill. E_{c2} konformerek energiatartalma lényegesen alacsonyabb, mint a A_{c1} ill. E_{c1} konformereké. Konformációs egyensúlyi viszonyok vizsgálatánál ezért ezen utóbbiakat nem szokták számításba venni.

jól illusztrálja, hogy az E-gyűrű szubsztituenseinek tér-állása milyen hatással van az alapváz konformációs viszonyaira.



1.3. A térszerkezet meghatározására szolgáló fizikai és kémiai módszerek

Johimbánvázat tartalmazó vegyületek konfigurációjának és konformációjának meghatározására leggyakrabban alkalmazott fizikai módszer az infravörös-, a ^1H - ill. ^{13}C - mágneses rezonancia spektroszkópia. Segítségükkel, valamint az egyes aszimmetriacentrumok inverzióját kiváltó különböző kémiai módszerekkel nagyszámu alkaloid és alkaloid-származék sztereokémiai problémáját sikerült megoldani.

1.3.1. IR-spektroszkópia

A johimbinalkaloidok relatív konfigurációs viszonyait tanulmányozva Wenkert³³ azt találta, hogy a vegyületek infravörös szinképében $2700\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ között megjelenő sávrendszer alkalmas a különböző kinolizidin vázak sztereokémiájának meghatározására. Bohlmann^{34,35} szerint ezek, az általa transz-sávoknak (T-sávok) nevezett elnyelések csak azon vegyületek esetén lépnek fel, melyekben transz kinolizidin gyűrű található.

Rosen²⁹ majd Beckett²⁵ bebizonyították; a T-sávok megjelenésének szükséges feltétele a nitrogén magányos elektronpárjához képest két transz-axiális állású szomszédos C-H kötés jelenléte, melyek közül az egyiknek a C₃-H kötésnek kell lennie. Wiewiorowski³⁶ pedig kimutatta, hogy a T-sávok intenzitása és annak komplex jellege az érintett szomszédos hidrogénatomok számával arányos. Az infravörös szinképből tehát az N_t és A_t konformációjú kinolizidin-származékok intenzív T sávrendszert mutatnak, a P_{C2} és E_{C2} konformerek pedig nem.

1.3.2. NMR spektroszkópia

Az NMR spektroszkópia talán a legalkalmasabb fizikai módszer a különböző konfigurációjú és konformációjú vegyületek sztereokémiai problémáinak tanulmányozásához.

A johimbánvázas vegyületek ¹H-NMR szinképei megbízható információkat szolgáltatnak a C/D gyűrűkapcsolat cisz vagy transz voltára^x, az E-gyűrű szubsztituenseinek relatív térállására, az uralkodó konformer jellegére, valamint konformációsan mobilis rendszerek esetén a jelenlévő konformerek százalékos arányára^{80,25,29,37}.

Bartlett²⁸ összehasonlító vizsgálatai révén a 3-as helyzetű anellációs proton jelének kémiai eltolódás értéke alapján mind a négy sztereoizomer johimbánváz megkülönböztetése lehetővé vált (lásd. 2. táblázat).

Az E gyűrű szubsztituenseinek relatív térállása a vicinális protonok kémiai eltolódásaiból és kapcsolási állandóiból

* Uskoković^{38,39} szerint a C₃-proton rezonanciajelének vonalhasadása a két lehetséges cisz konformert is megkülönböztethetővé teszi, mivel az A_{C1} és E_{C1} konformereknél ez a jel 1:1:1:1 kvartett jellegű, míg az A_{C2} és E_{C2} konformereknél 1:2:1 intenzitásviszonyú triplett formájában jelentkezik.

2. táblázat

A különböző johimbánvázak C/D gyűrűkapcsolatának meghatározása ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektroszkópia segítségével (δ)

Váz	Normál	Pszeudo	Allo	Epiallo	
				C/D cisz	C/D transz
$\text{C}_3\text{-H}$	3,35 \pm 0,1	4,5 \pm 0,1	3,3 \pm 0,1	3,7 \pm 0,1	
$^{13}\text{C}(3)$	60,0 \pm 1	53,5 \pm 0,5	60 \pm 1	53,5 \pm 0,5	54,5 \pm 0,5
$^{13}\text{C}(6)$	21,5 \pm 0,5	16,5 \pm 0,5	21,5 \pm 0,5	16,5 \pm 0,5	21,5 \pm 0,5
$^{13}\text{C}(7)$	53,0 \pm 0,5	50,5 \pm 0,5	53,0 \pm 0,5	50,5 \pm 0,5	53,5 \pm 0,5

határozható meg^{*}.

Az NMR shift-reagensek alkalmazásával⁴² tovább növekedett az NMR spektroszkópia szerepe. Ezzel a vizsgálati módszerrel pl. Jirkowsky⁴³ kimutatta, hogy a rezerpin (1) C-gyűrűje nem székes, hanem torzult-kád konformációban van.

A konformációs gyűrű anellációjára és konformációjára vonatkozó részletes vizsgálatok, majd az indolo[2,3-a] kinolizidin rendszerek tanulmányozása⁴⁶⁻⁴⁸ biztos alapot nyújtottak a természetben előforduló johimbánvázak alkaloidok sztereokémiájának ^{13}C -NMR spektroszkópiás vizsgálatához⁴⁸.

Wenkert⁴⁹ közvetlen összefüggést állapított meg a johimbánváz konfigurációja és konformációja, valamint a kinolizidin gyűrű nitrogénatomja melletti 3-as 6-os és 7-es szénatomok kémiai eltolódás értékei között (lásd 2. táblázat). Vizsgálá-

* A C_{17} és C_{18} -hidrogéneknek egymással és a szomszédos C_{16} ill. C_{19} -protonokkal létesített vicinális kapcsolási állandóit elsősorban a kölcsönható protonok egymással alkotott diéderes szöge, a szubsztituensek száma, össz-elektromnegativitása, valamint a kölcsönható protonokhoz viszonyított relatív konfigurációja határozza meg. Ezek várható értékei^{40,41}: $J_{a,a}=11-14\text{Hz}$; $J_{a,e}=3-5\text{Hz}$; $J_{e,e}=2-3\text{Hz}$.

tai alapján lehetőség nyílt az egyes vázizomerek, konformerek, valamint alkaloid sztereoizomerek térszerkezetének pontos meghatározására.

1.3.3. ORD, CD vizsgálati módszerek

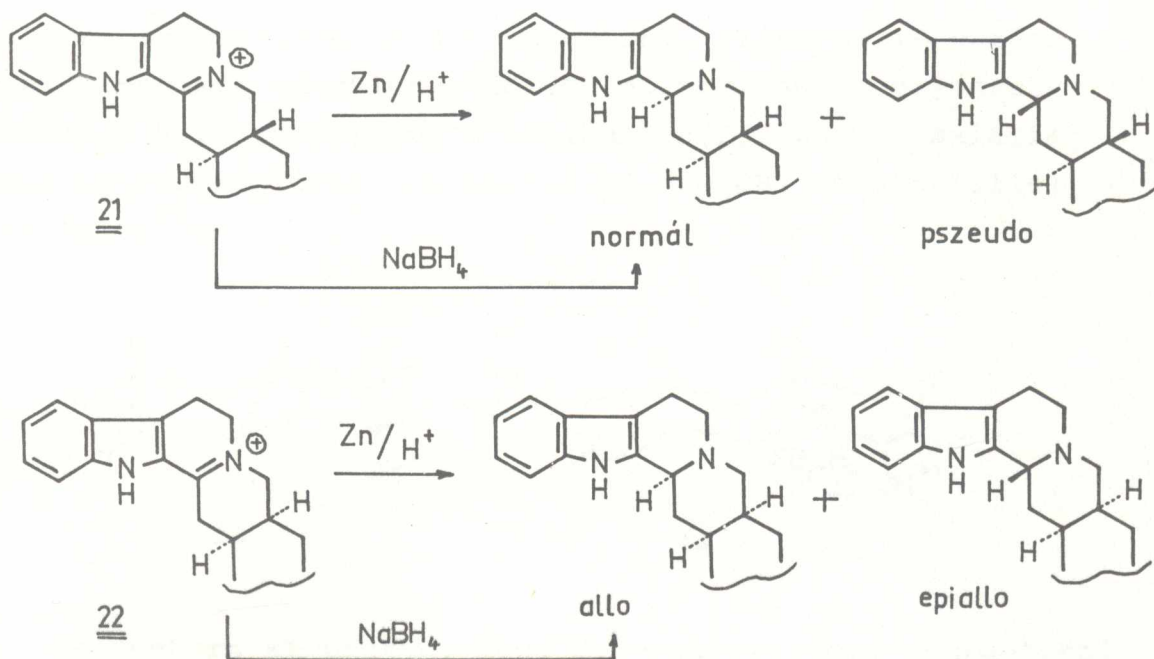
A rezerpinalkaloidok szerkezetfelderítésére irányuló munka során az ORD és CD vizsgálatok szolgáltatták a legtöbb információt az optikailag aktív természetes anyagok kiralitáscentrumainak abszolút konfiguráció meghatározásához^{17,28,50}. Tervezett alkaloid szintézisünk racem vegyületek előállítását célozza, ezért ezen vizsgálati módszerekre nem térek ki részletesen.

1.3.4. Az aszimmetriacentrumok inverziója

A johimbánvázas alkaloidok térszerkezetének megállapításakor lényeges információkat adtak a szelektív epimerizációs kísérletek, melyekkel az egyes alkaloidok és sztereoizomerjük között konfiguratív korrelációk állapíthatók meg.

A johimbánváz három aszimmetriacentruma közül a 3-as szénatom konfigurációjának invertálása nem igényel erőteljes reakciókörülményeket. Megvalósítására a hig ásványi, vagy szerves savval⁵¹⁻⁵⁶ történő epeimerizáción kívül több más módszer is ismert⁵⁷⁻⁶⁰. Ezek közül csak az általunk is használt un. oxidációs-redukciós eljárást^{51-53,61-67} emelem ki. Ennek lényege, hogy egy C/D gyűrűanellációt érintő oxidációval előállított 21 (D/E transz), vagy 22 (D/E cisz) típusu immóniumsó redukciótermékében az ujonnan kialakított aszimmetriacentrum konfigurációja az alkalmazott redukálószer típusától függően változtatható.

Mig nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal, vagy katalitikusan aktivált hidrogénnel végzett redukció során álta-

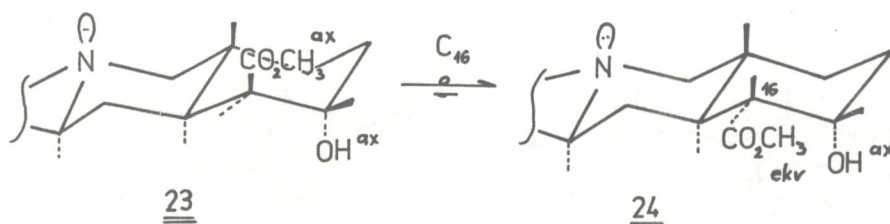


lában a termodinamikailag stabilabb termék, a normál- ill. allováz ($3\alpha\text{-H}$), addig fém cink+savval végzett reakcióban - a $3\alpha\text{-H}$ izomerek mellett - a kevésbé stabilabb pszeudo- ill. epiallováz ($3\beta\text{-H}$) képviselői is keletkeznek. Ennek értelmében az alkaloid sztereoizomerek előállításakor elegendő a megfelelően szubsztituált D/E-transz, vagy D/E-cisz johimbánváz szintézisét megoldanunk, mivel a C/D transz \rightarrow cisz átmenet a fentiek alapján a 3-as aszimmetriacentrum invertálásával már viszonylag könnyen megvalósítható.

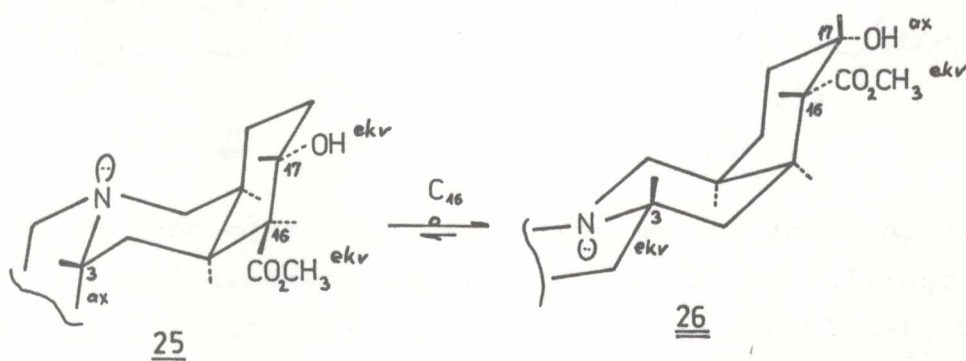
A johimbánváz 15-ös és 20-as szénatomjainak konfigurációja nem invertálható, tehát sem az alapvázakban, sem azok szubsztituált származékaiban D/E-transz \rightarrow D/E-cisz átmenet mélyreható kémiai átalakítás nélkül nem valósítható meg.

A johimbánváz alkaloidok E-gyűrűjének szubsztituensei királis szénatomokhoz kapcsolódnak. Ezek közül a C_{16} -os aszimmetriacentrum egyes esetekben könnyen invertálható, mivel a szénatomhoz kapcsolódó hidrogén a (metoxi-karbonil)-szubszt-

tituens szomszédsága miatt mozgékony, ezért bázis hatására a C_{16} -epimer vegyületek között epimerizációs egyensúly alakulhat ki. Így például a korinantin(23, CO_2CH_3 axiális) lugos epimerizációval johimbinné(24, CO_2CH_3 ekvatoriális) alakítható²¹.

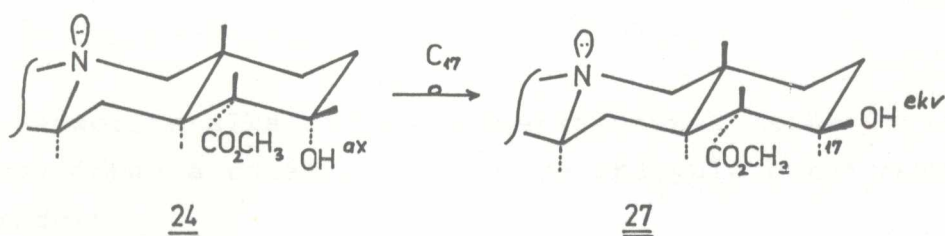


Weisenborn kimutatta, hogy C_{16} -epimerizáció energetikailag kedvező helyzetben lévő ekvatoriális állásu (metoxi-karbonil)-csoport esetén is kiváltható, például a 3-epi- α -johimbín(25) metanolos nátrium-metilát hatására 3-epi-16-epi- α -johimbinné(26) alakítható át⁵⁷.

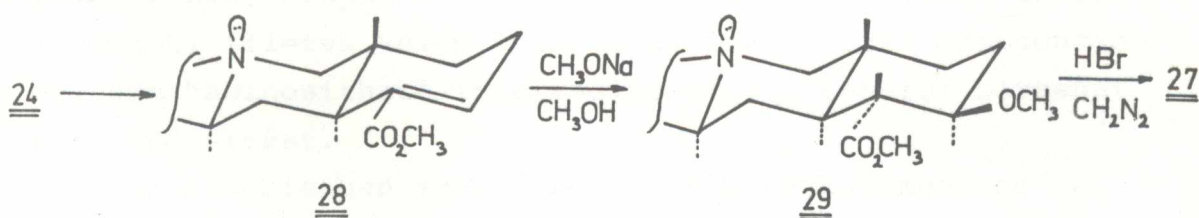


Az epimerizáció mozgatóereje ebben az esetben az az energianyereség, amely a két egyensúlyi komponens között a nagytérkitöltésű C_3 -szubsztituens és a hidroxilcsoport konformációs energiáinak különbségeként adódik; - a termék stabilis konformerjében a C_3 -helyettesítő ekvatoriális állásba kerül, ugyanakkor a hidroxil axiális állásává válik.

A johimbinalkaloidok C_{17} -es kiralitáscentrumán helyet foglaló hidroxilcsoport epimerizációja csak erős bázis hatására (kálium-terc-butilát) váltható ki²¹, elsősorban olyan modelleken, ahol a hidroxilcsoport axiális állásból ekvatoriálisba mehet át, mint például a johimbin(24) \rightarrow β -johimbin(27) átalakítás esetében is.

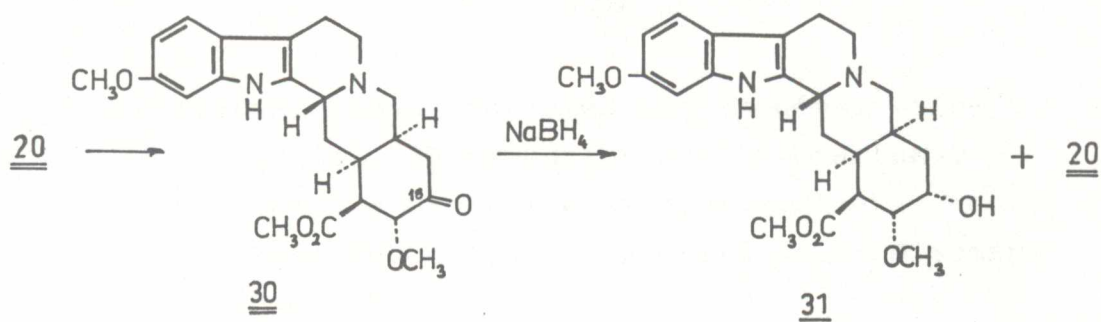


A C_{17} -aszimmetriacentrum inverziója elérhető eliminációs reakcióban kialakított apo-származék metanol addíciójával is⁶².



Ugyanilyen eliminációs-addíciós mechanizmusu epimerizációs reakció eredményezheti a C_{16} - és C_{17} -kiralitáscentrumok egyidejű inverzióját is, ahogy ezt a már említett metil-neorezerpát(19) \rightarrow metil-rezerpát(20) átalakítás³¹ ismeretetésénél láttuk.

Legkevésbé vizsgált transzformáció a rezerpinalkaloidok C_{18} -as kiralitáscentrumához kapcsolódó szubsztituens epimerizációs képessége. C_{18} -epimerek előállítására direkt módszer nem ismeretes, csupán "kerülő eljárás" például a metil-rezerpát(20) oxidációja 30-ketonná, majd redukciója metil-18-epi-rezerpáttá(31)^{68,69}.



1.4. Johimbánvázak szintézise

A Rauwolfia alkaloidok térszerkezetének meghatározásával egyidőben a totálszintézisükre irányuló kutatómunka is megindult.

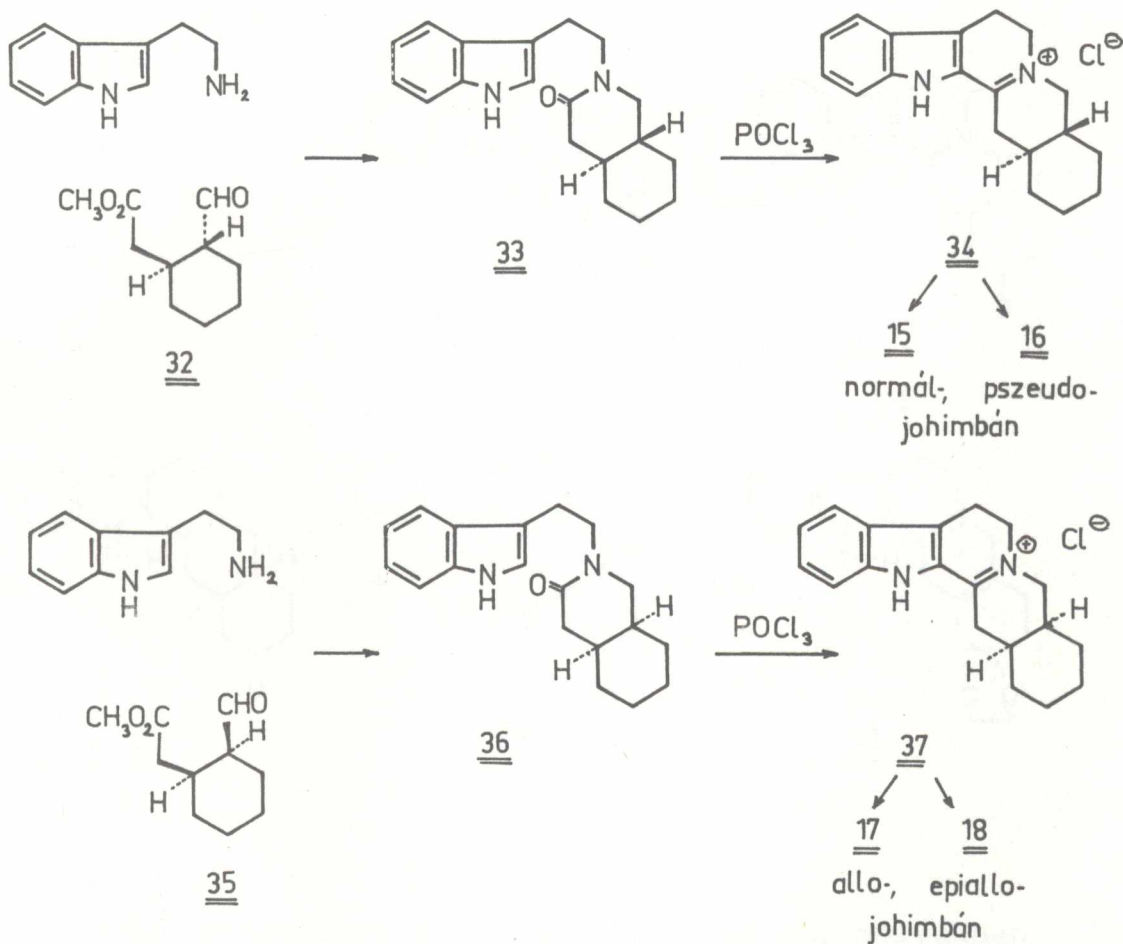
A gyógyászatilag is értékes johimbánvázak alkaloidok előállítására irányuló kísérleti munka első nagy eredménye (1959) a rezerpin Woodward féle totálszintézise volt^{70,71}. Ezt a briliáns munkát azonban nem követték további totálszintézisek, csupán a johimbán alapváz, a johimbán sztereoizomerek, illetve valamilyen, alkaloidszintézis szempontjából nem hasznosítható intermedier előállításáról olvashattunk tudósítást.

Az alábbiakban ezek közül csupán azokat mutatom be, melyek egy-egy fontosabb típust képviselnek és egyúttal szintetikus munkánk szempontjából is érdekes elemeket tartalmaznak.

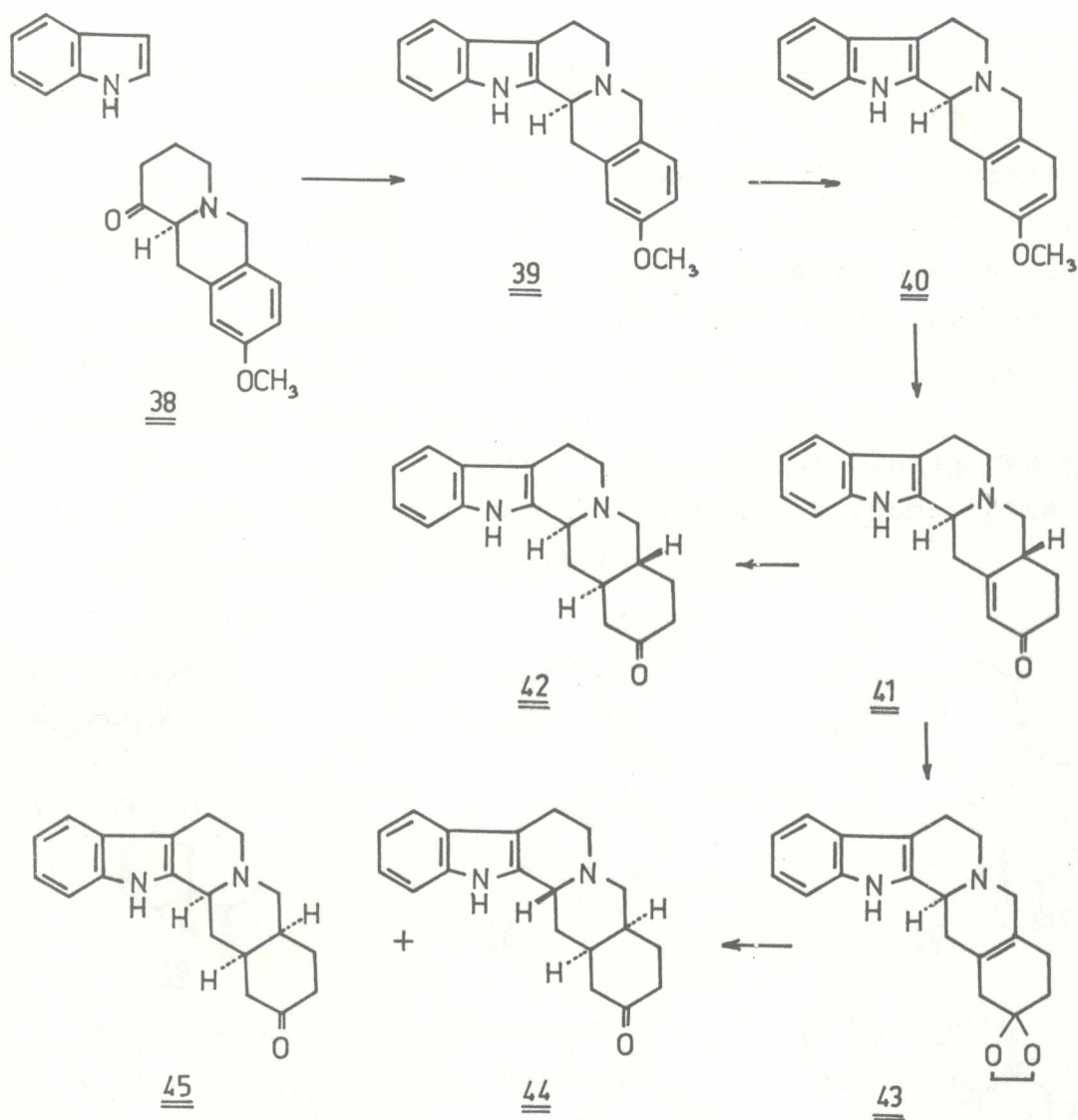
1.4.1. Sztereoizomer johimbánvázak felépítése

A johimbánváz felépítések egy része a Woodward-féle rezerpin szintézis^{70,71} alapelvét követi. Eszerint a normál-johimbán(15) előállítását van Tamelen⁷², Morrison^{73,75} valamint Corsano⁷⁴ egy 1,2-transz-ciklohexán-származék(32), az allo-(17) és epiallojohimbán(18) szintézisét Stork és Hill⁷⁶

a 35 1,2-cisz-ciklohexán-származék segítségével való-
sitotta meg. A 32 ill. 35 prekursorokat triptaminnal
kondenzáltatva, majd a nyert laktám gyűrűzárásakor ke-
letkező immóniumsót redukálva a megfelelő sztereoizomer
johimbánokhoz jutottak.



A pentaciklus felépítésére alkalmazott másik eljárás-
nál a 3-as aszimmetriacentrum konfigurációja már adott,
a D/E gyűrűanelláció pedig az alkalmazott körülményeknek
megfelelően a szintézis végső szakaszában épül ki, normál-
(Swan⁷⁷)allo- és epiallo- johimbánvázat eredményezve
(Philpott és Parsons⁷⁸).

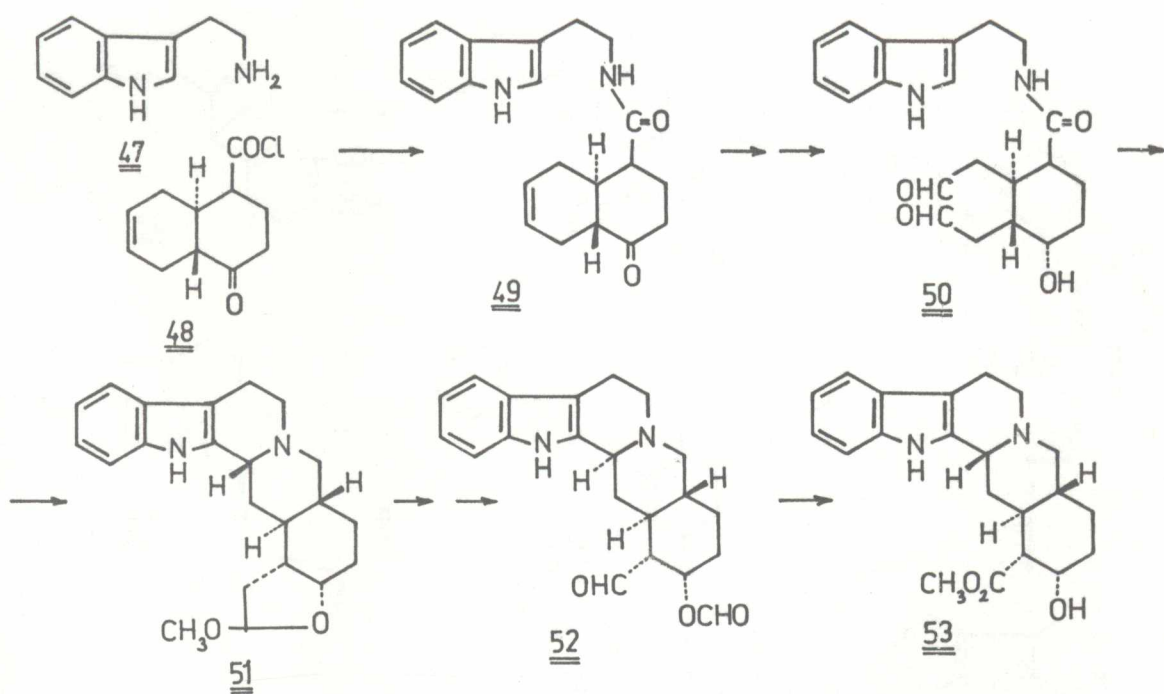


Végezetül ismertek olyan eljárások is, melyekben a johimbánváz szintézisét 1-helyettesített- β -karbolin származékok fotolízisével⁷⁹, termolízisével⁸⁰, illetve N-[β -(3-indolil)-etil]-piridinium sók redukciójával⁸¹, vagy indolo[2,3-a]kinolizin származékokból Robinson anellációs reakció felhasználásával⁸²⁻⁸⁴ oldották meg (lásd még 1.4.2.).

1.4.2. Johimbinalkaloidok szintézise⁸⁵⁻⁸⁹

Az előbbieken tárgyalt néhány példa is szemlélteti, hogy milyen intenzív kutatás folyt az elmúlt két évtizedben a johimbánváz és szubsztituált származékaiknak előállítására. Ugyanakkor csak igen kevés olyan szintézist publikáltak, mely valóban alkaloidokhoz, illetve azok sztereoizomerjeihez vezetett.

Ezek közül van Tamelen⁸⁵ pseudojohimbin(53) szintézisét^{*} kell elsőként megemlíteni, melynek főbb lépéseit az alábbi képletsor szemlélteti.



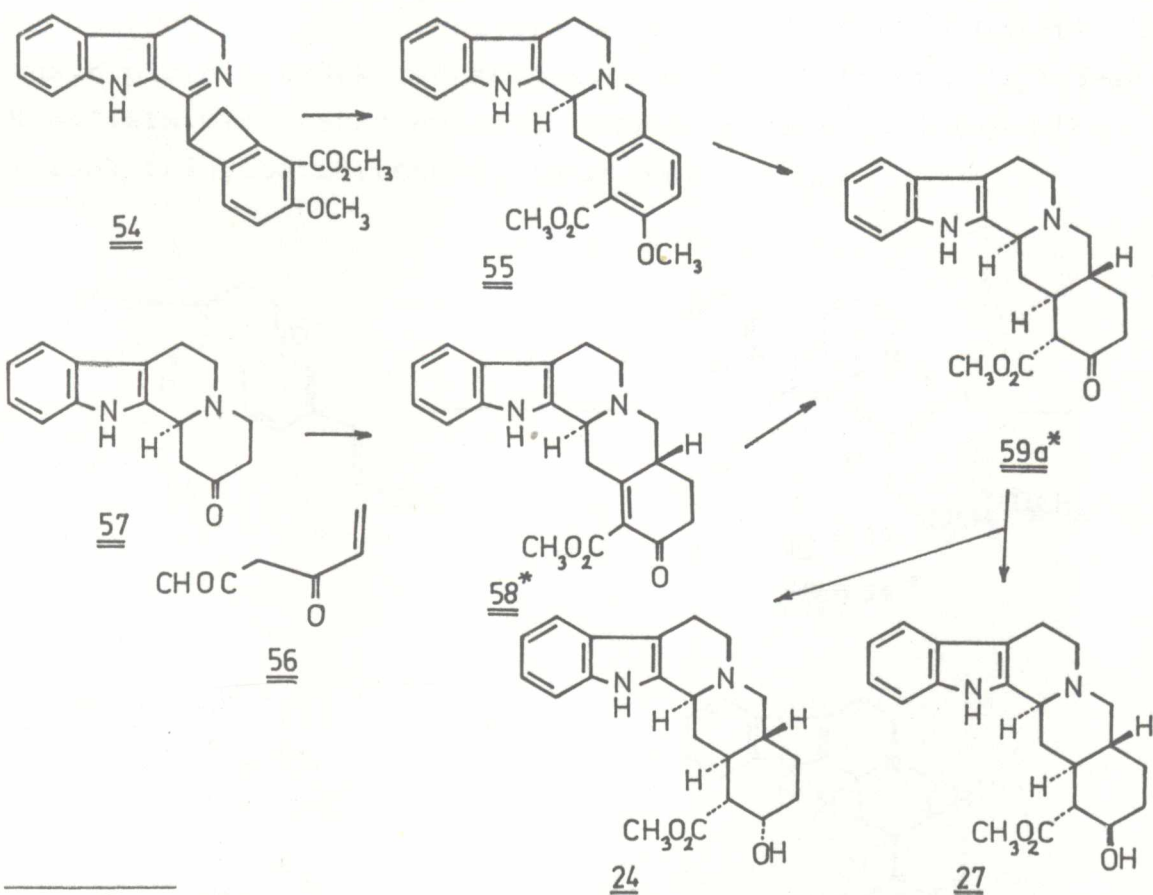
Az elmúlt években ugyanezen johimbinalkaloidok (24, 27, 53) szintéziséről tudósított Stork⁸⁶, Kametani^{87,88} és Wenkert⁸⁹, mely szintézisek közös jellemzője, hogy azok

* Van Tamelen munkája egyidőben jelent meg az MTA Alkaloid-kémiai Kutatócsoport normál- (24) és β -johimbin (27) szintézisét ismertető közleményével.

csupán D/E-transz anellált normál- ill. pseudo-johimbánvázak alkaloidok előállítására alkalmasak, D/E-cisz anellált sztereoizomerek előállítását nem teszik lehetővé.

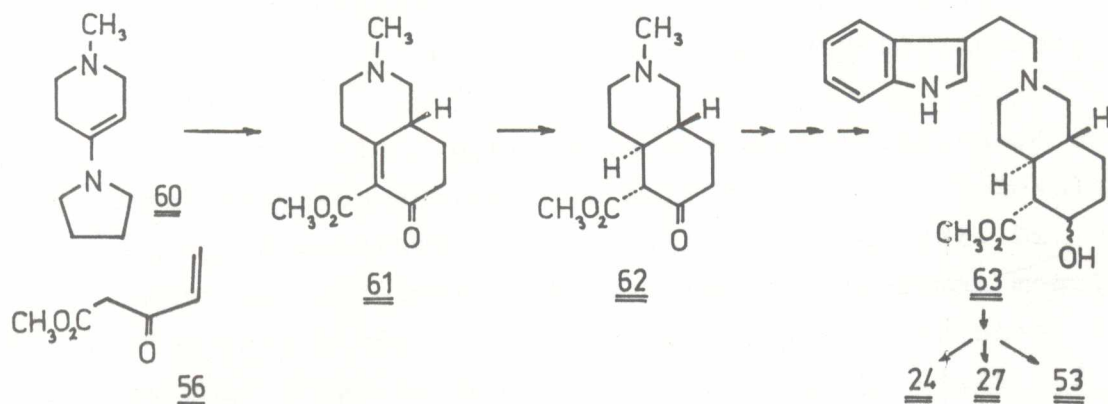
Annak ellenére, hogy ezek a közlemények időben későbbiek mint az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport normál- allo- és epiallovázak johimbinalkaloidok szintézisére végzett munkája - érdemes áttekinteni őket, mivel néhány újszerű metodikai megoldást ismertetnek.

Kametani a johimbint(24) és a β -johimbint(27) mind termolitikus uton⁸⁷, mind Robinson anellációs reakció felhasználásával⁸⁸ előállította^{*}.

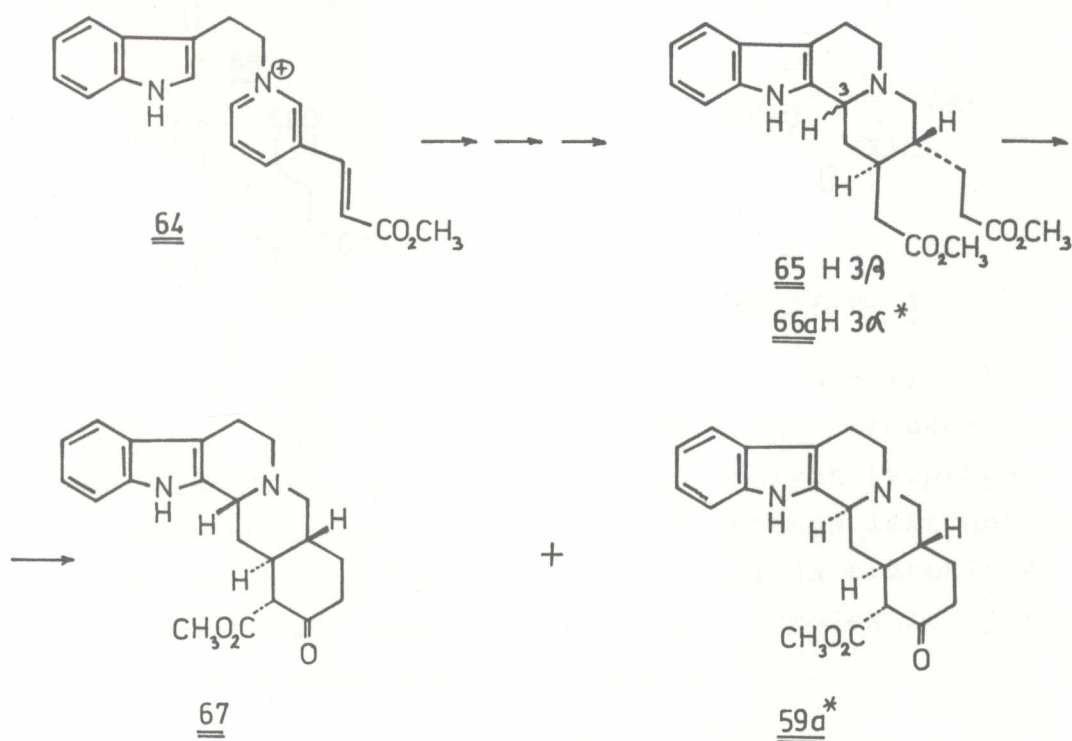


* A ^{*}-gal jelölt anyagok megegyeznek az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport által már korábban előállított johimbinalkaloid prekursorokkal.

Részenben hasonló felépítési elvet használt a gyűrűrendszer szintézisére Stork és Guthikonda⁸⁶ a normál-johimbin(24) szintézisekor.



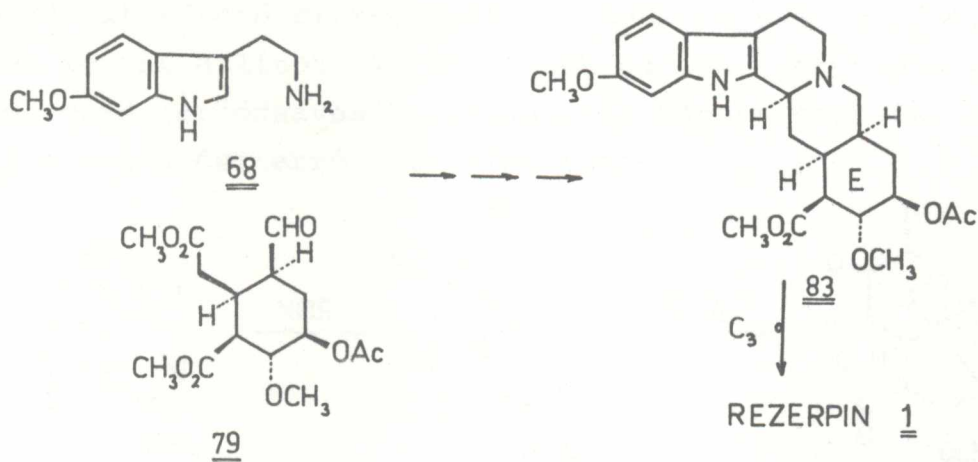
Klasszikus, de napjainkban is új eredményeket hozó felépítésmód Wenkert⁸⁹ eljárása, a megfelelően szubsztituált piridiniumsók redukciójával előállított indolo[2,3-a]kinolizin D/E-transz anellált pentaciklusos johimbin alkaloidok irányába történő átalakítása.



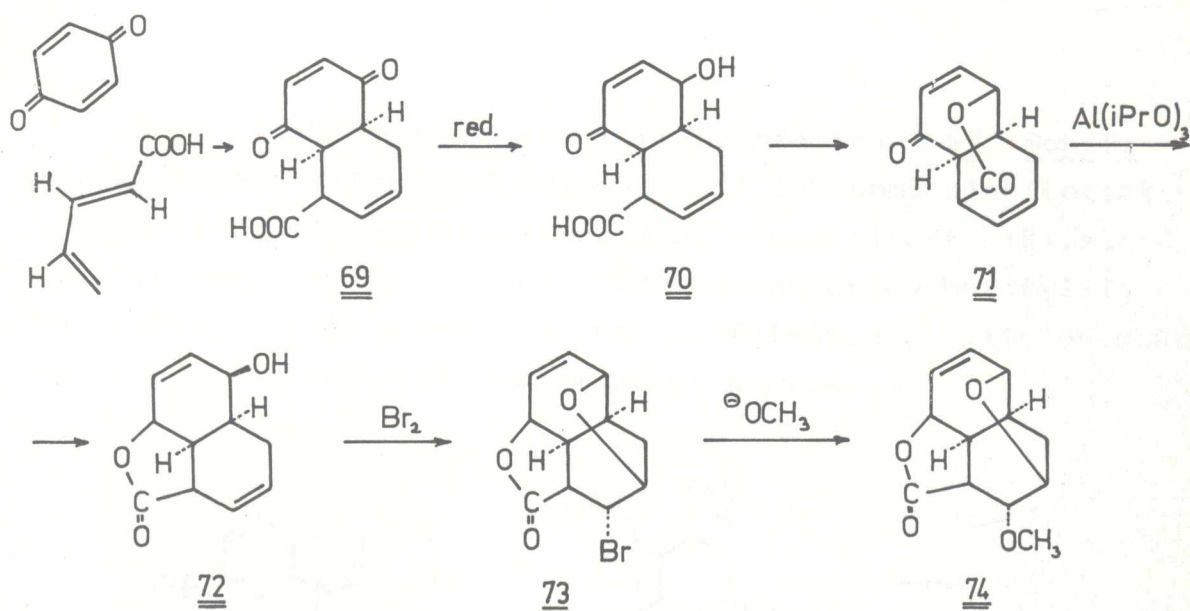
1.4.3. A rezerpin szintézise^{70,71,90-95}

A johimbánvázás vegyületek totálszintézisének uttörő és máig is legnagyobb eredménye a Woodward-féle rezerpin szintézis^{70,71}.

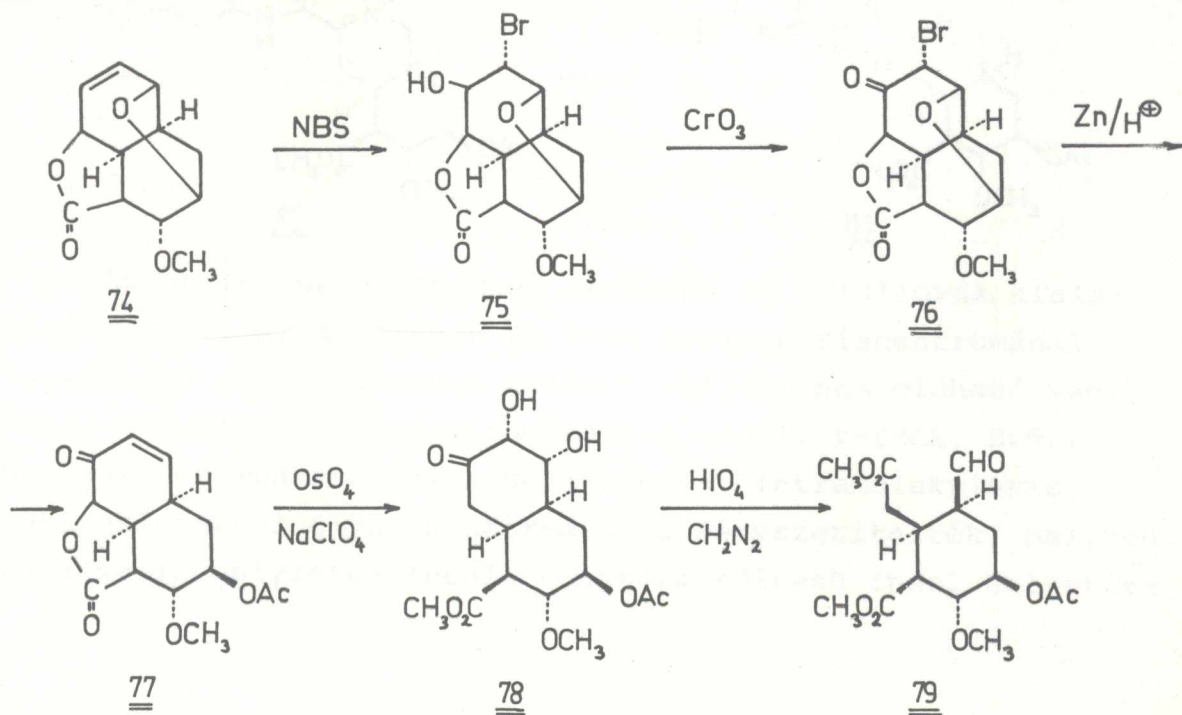
A rezerpin(1) E gyűrűje az aszimmetriacentrumok szokatlanul nagy koncentrációját mutatja, mivel a molekula hat kiralitáscentruma közül öt itt foglal helyet. Ezt figyelembe véve, a felmerülő térszerkezeti problémák megoldására Woodward elképzelése az volt, hogy szintézisének első szakaszában olyan ciklohexán származékot (79) állít elő, amely a helyettesítőket már a megfelelő térállásban tartalmazza, majd a kapott intermediert 6-metoxi-triptaminnal(68) kondenzáltatva alakítja ki a kívánt johimbán gyűrűrendszert.



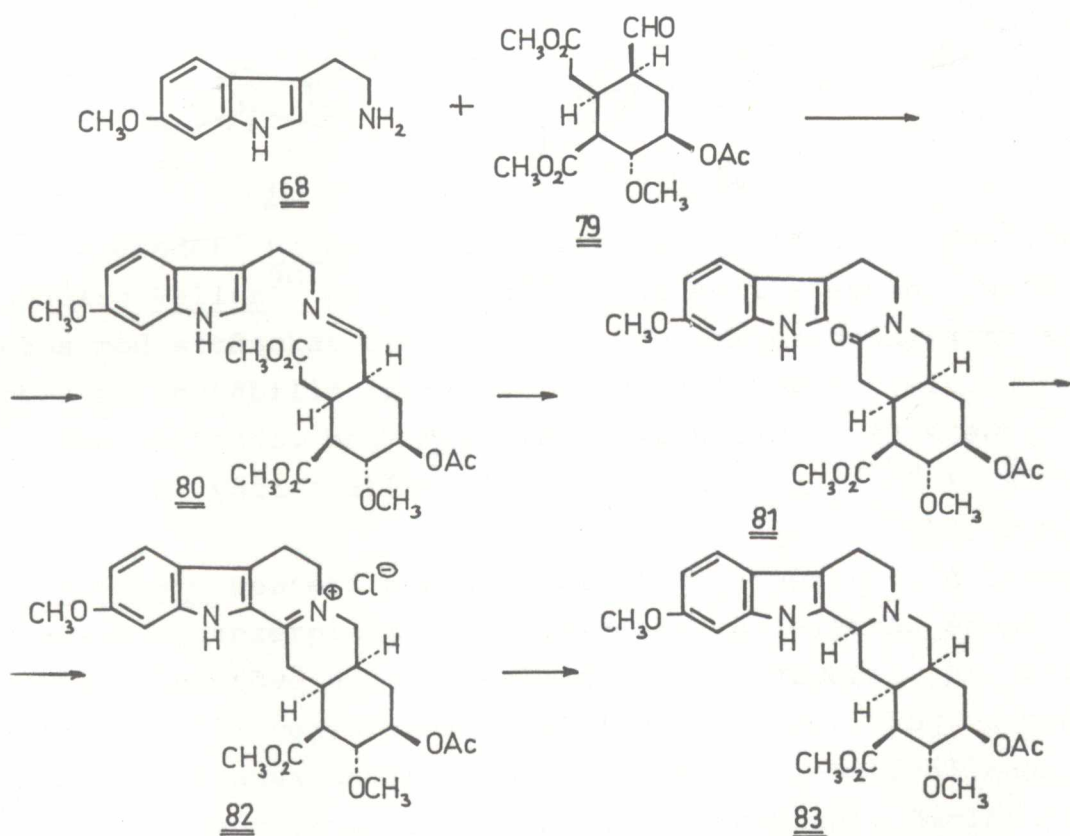
A munka első szakaszában p-kinon és vinilakrilsav Diels-Alder reakciójában képződő 69 addukt redukciójával hattagu laktont (71) állítottak elő, melyet izopropanolban alumínium-izopropoxiddal kezelve öttagu laktonná (72) alakítottak át. 72 rögzített konformációja biztosítja, hogy a következő lépés, a halogénezés a molekula nyitottabb, konvex oldala felől történjen meg.



A 73 brómszármazék metanolizise retencióval megy végbe, így a kitűzött sztereokémiai feladat az E gyűrű szubsztituenseinek tekintetében lényegében megoldást nyert. Ezután a megfelelő kapcsolódó funkciós csoportok kiépítése érdekében brómhidrint (75) képeztek. 75 krómsavas oxidációjával, majd ezt követő cink+ecetsavas redukciójával a 77 α,β -telitetlen ketont állították elő. Ennek ozmium-tetroxidos hidrolizise, majd perjodsavas hasítása után kapott sav diazometánnal 79 aldehid-észterré volt alakítható.



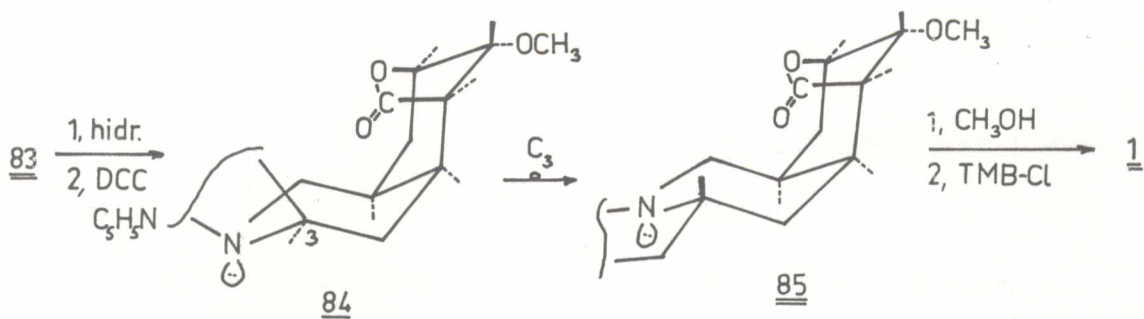
A 79 aldehyd-észter 6-metoxi-triptaminnal 68 Schiff-bázist képez, melyet redukcióval (81) laktámmá alakítottak. Végezetül foszfor-triklorid-oxiddal végrehajtott ciklizáció után az immóniumsót (82) nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal redukálták és a várakozásnak megfelelően az allojohimbánváz 83 3-izo-rezerpin-származékot kapták.



Az utolsó sztereokémiai probléma az epiallováz kialakítása volt. Az allováz 83 3-as aszimmetriacentrumának inverziója egyszerű savas epimerizációval nem oldható meg, mivel ez utóbbi a termodinamikailag stabil termék. Ezért Woodward és munkatársai a pentaciklust intramolekuláris laktonképzéssel olyan konformációba kényszerítették, melyben az axiális helyzetbe került nagytérkitöltésű indol helyette-

sítő a 3-as kiralitáscentrum epimerizációja révén energetikailag kedvezőbb, ekvatoriális térállást vehet fel.

Végezetül a 35 rezerpinsav-lakton metanolizisével, majd trimetoxi-benzoilezésével (+)-rezerpinhez(1) jutottak, melyet d-kámfor-10-szulfonsavval reszolváltak.



Az eredeti Woodward szintézist azóta többen módosították. Különösen Velluz⁹⁰ és Protiva⁹¹ nevét kell kiemelni, akik jelentős módosításokat dolgoztak ki, melyek eredményeként a rezerpin(1) rentábilis ipari gyártása is lehetővé vált.

Megemlítendő, hogy Protiva és munkatársai az eredeti szintézis kisebb változtatásával a dezerpidint(2)⁹³⁻⁹⁵ is szintetizálták.

Woodward mesteri munkája célratörően vezetett a természetes anyag, a rezerpin(1) szintéziséhez. Az eljárás azonban nem teszi lehetővé egyéb alkaloid sztereoizomerek, pl. D/E transz anellált vegyületek előállítását. Ahhoz, hogy a módszerrel D/E-transz anellált alkaloidokat szintetizáljanak új kiinduló anyagot (transz 79) kellene választani. Korlátozó körülményt jelent továbbá az is, hogy az E-gyűrű aszimmetriacentrumai már a kezdeti lépésekben kialakulnak, így a szintézis nem nyújt elég lehetőséget természetben elő nem forduló alkaloid sztereoizomerek előállítására.

A térszerkezet és biológiai hatás közötti összefüggések tanulmányozásához, a Woodward szintézis így nem szolgáltat elegendő számú sztereoizomert. Ez utóbbihoz olyan szintézis-

utat kellett kidolgozni, amely a gyűrűrendszer D/E anellációjának, illetve az E-gyűrű szubsztituenseinek megfelelő térállás-módosításait egyaránt lehetővé teszi.

E kutatási feladatra vállalkozott az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoportja.

1.5. Hazai tudományos háttér

1.5.1. Normál-, allo- és epiallo-johimbánvázas alkaloidok totálszintézise¹⁰⁰⁻¹¹¹.

Az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport Szántay Csaba akadémikus vezetésével az 1965-75-ös időszakban a johimbin-alkaloidok sztereoszelektív totálszintézisével foglalkozott. Ez a kutatómunka szervesen kapcsolódott a Kutatócsoport korábbi tevékenységéhez. Az emetin szintézisével⁹⁶ kapcsolatban kidolgozott gyűrűzárási reakció⁹⁷⁻⁹⁹ indolo[2,3-a]kinolizinvázis vegyületekre történő kiterjesztésével¹⁰⁰, és megfelelő sztereoszelektív reakciók kidolgozásával egy olyan nagyteljesítményű felépítési elv valósult meg, mellyel az alkalmasan helyettesített johimbánváz valamennyi variánsa hozzáférhetővé vált, és lehetőség nyílt a kapcsolódó szubsztituensek térállásának kívánt változtatására is.

A rezerpinalkaloidok felépítésének szintetikus stratégiájául is szolgáló johimbinalkaloidok totálszintézisére végzett munkát összefoglaló jellegűen a 2. ábrán kívánom bemutatni.

A Kutatócsoport a johimbinalkaloidokra kidolgozott lineáris szintézisét 3,4-dihidro- β -karbolinból(86) előállított indolo[2,3-a]kinolizin-ke-ton (87)¹⁰⁰ szisztematikus továbbépítésével valósította meg.

A 87 dietil-[(metoxi-karbonil-metil]-foszfónáttal kondenzáltatva jó hozammal szolgáltatva a 88a telitetlen vegyületet,

anélkül, hogy a 3-as aszimmetriacentrum jelentősebb mértékben epimerizálódott volna. Így ez utóbbi hidrogénezését követő Dieckmann-kondenzáció során D/E-transz gyűrűkapcsolat alakul ki, és ez egyben a normál-johimbánváz új, jó termeléssel megvalósítható szintézisét is jelentette^{101,102,108}.

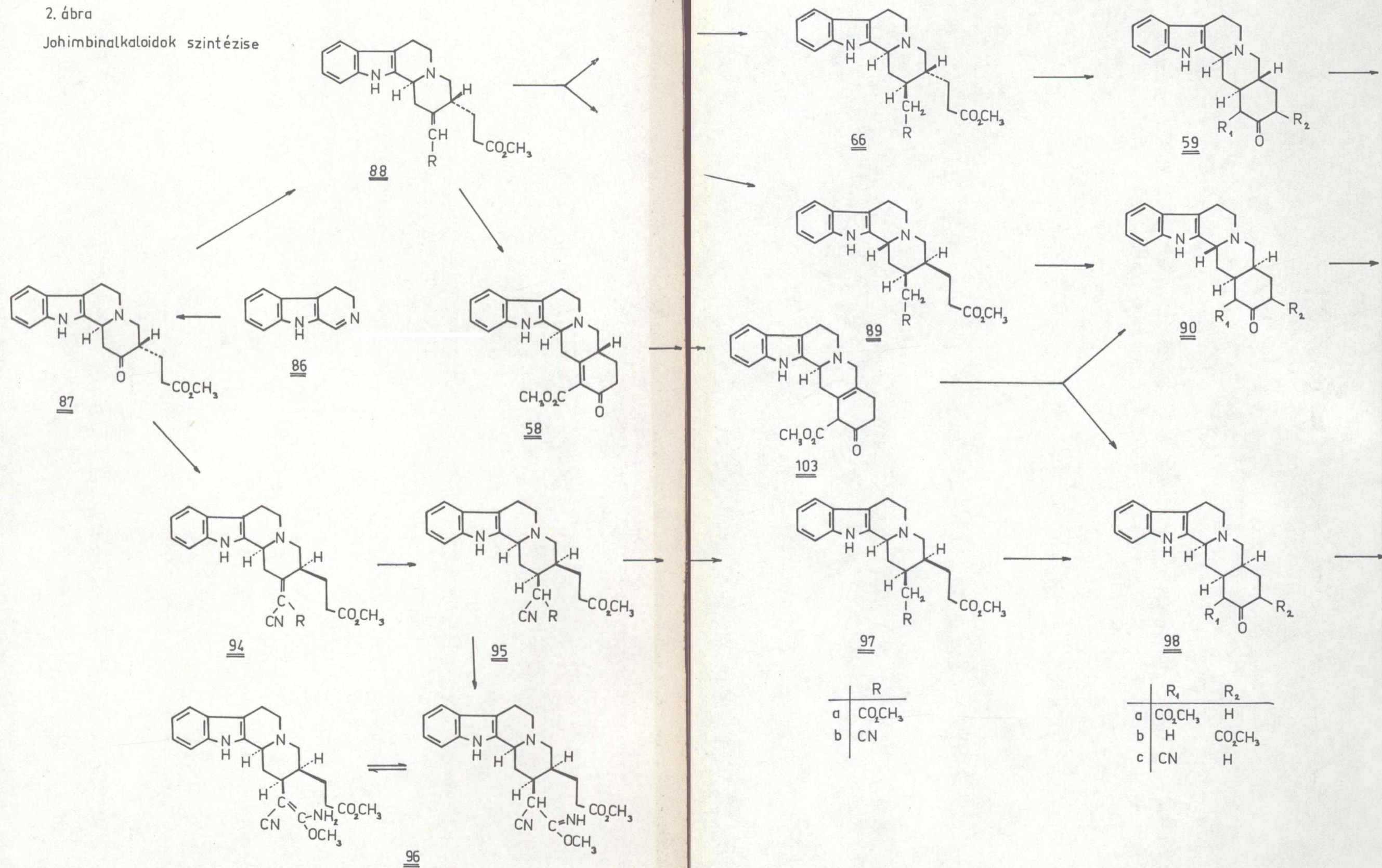
A 66a transz-diészter Dieckmann-kondenzációjában a johimbinon(59a) csak mintegy 30 %-ban képződik. Főtermékként minden esetben a termodinamikailag stabilisabb - de a szóbanforgó alkaloidok szintézise céljára használhatatlan - 59b ketoészter keletkezett. Regiospecifikus Dieckmann-kondenzáció érhető el viszont a 66b nitril-észter gyűrűzárásakor - melyben a várakozásnak megfelelően csak az 59c johimbinon-nitril képződik.

A racem johimbinon(59a) redukciója nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal két normálváz as alkaloidot; a (+)-johimbint(24), és a (+)- β -johimbint(27) eredményezett. Az 59c redukciójával kapott sztereoizomer nitril-alkoholok nitrilcsoportjának észterré alakítása ugyanezen alkaloidokhoz (24 és 27), valamint egy nem természetes sztereoizomerhez a (+)-17-epi-korinantinhoz(91) vezetett^{102,107}.

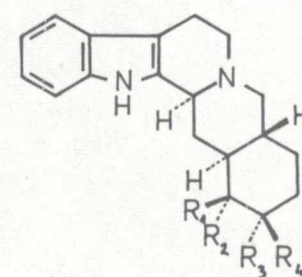
A 88b telitetlen nitril-észter előállítása a szintézis más vonatkozásában is előnyösnek bizonyult, mivel hidrogénezésekor a normálváz as alkaloidokhoz vezető 66b mellett jelentős mennyiségű 89b is képződött. Ez utóbbinak 2-es és 3-as relativ cisz konfigurációju szubsztituensei az epiallováz felépítését tették lehetővé. Ezen az uton a (+)-3-epi-allojohimbint(93), továbbá egy nem természetes sztereoizomert a (+)-3-epi- α -johimbint(92) sikerült előállítani^{103,109}.

A normálváz as vegyületeknél szerzett kísérleti tapasztalatok birtokában a Kutatócsoport a 70-es évek elején kezdte meg az allojohimbánváz as alkaloidok szintézisére irányuló ku-

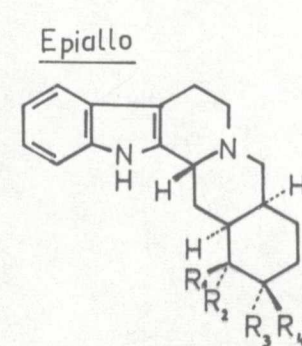
2. ábra
Johimbinalkaloidok szintézise



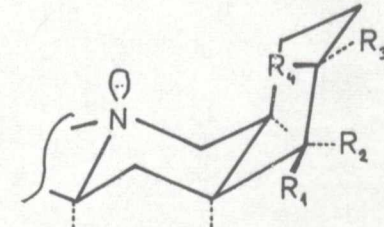
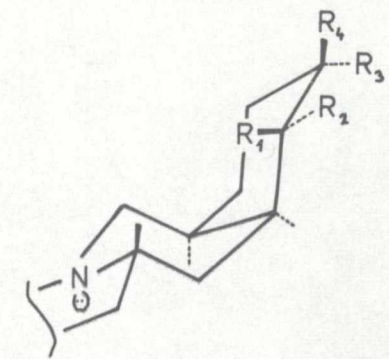
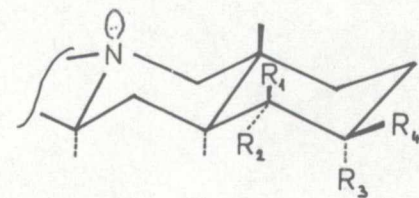
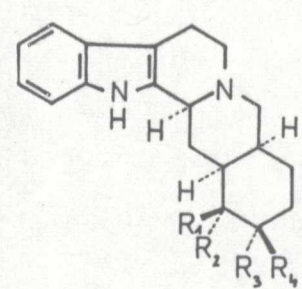
Normál



Epiallo



Allo



	Váz	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Név
1	N	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	johimbin <u>24</u>
2	N	H	CO ₂ CH ₃	H	OH	A-johimbin <u>27</u>
3	N	CO ₂ CH ₃	H	H	OH	17-epi-korinantin <u>91</u>
4	E	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	3-epi-Δ-johimbin <u>92</u>
5	E	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	3-epi-allojohimbin <u>93</u>
6	A	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	Δ-johimbin <u>99</u>
7	A	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	allojohimbin <u>100</u>
8	A	CO ₂ CH ₃	H	H	OH	17-epi-Δ-johimbin <u>101</u>
9	A	H	CO ₂ CH ₃	H	OH	17-epi-allojohimbin <u>102</u>

tatásait, ugyancsak a 87 ketoészterből kiindulva.

A 87 malondinitrillel ill. ciánecetsav-metilészterrel végrehajtott Knoevenagel kondenzációját a 3-as aszimmetriacentrum inverziója kíséri, így 94 redukciója után nyert 97a diészter Dieckmann kondenzációja C/D-cisz gyűrűanellációt, azaz allojohimbánvázat (98) eredményezett. Az allojohimbinon(98a) redukciója nátrium-[tetrahydrido-borát (III)]-tal (+)- α -johimbinhez(99) és (+)-allojohimbinhez(100), valamint két, a természetben elő nem forduló izomerhez (101, 102) vezetett^{104,109,111}.

A fent ismertetett módon kilenc johimbin sztereoizomert, közöttük - a korinantin kivételével - valamennyi természetben megtalálható alkaloidot előállították. A munka során az is egyértelműen igazolást nyert, hogy a természetes allojohimbin térszerkezetét korábban tévesen tüntették fel. Megállapították ezen alkaloid, valamint C₃-as epimerjének helyes térszerkezetét^{104,109}.

A Kutatócsoport végezetül azt az igen érdekes elgondolást is megvalósította, miszerint a D/E-transz és D/E-cisz anellációju johimbánvázas vegyületeket egyazon pentaciklusos prekursorból kiindulva állítja elő. Ennek alapja az, hogy a 88a telítetlen diészter un. vinilóg Dieckmann-kondenzációja regiospecifikus reakcióban a kulcsintermedier 15,16-dehidro-johibinonhoz(58) vezet, melynek katalitikus hidrogénezése főtermékként a már korábban előállított normál-johimbinont (59a) eredményezte.58 azonban egy további szintetikus lehetőséget is jelentett, mivel ez bázis hatására dekonjugált izomerjévé, a kettőskötést anellációban tartalmazó 15,20-dehidro-johimbinonná(103) alakítható, melynek telítése a D/E-cisz gyűrűkapcsolatot tartalmazó allojohimbinonhoz(98a), valamint 3-epiallojohimbinonhoz(90a) vezetett el^{106,107,110}.

Az új szintézisuton tehát egyetlen intermedierből kiindulva mindhárom leggyakrabban előforduló sztereoizomer johimbinon

és valamennyi már korábban általunk szintetizált johimbin alkaloid előállítható.

1.5.2. Berbánvázas rezerpin analogonok szintézise¹¹²⁻¹²⁰.

Az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport az indolo[2,3-a] kinolizin gyűrűrendszert tartalmazó johimbinalkaloidok kutatása mellett részletesen tanulmányozta az előbbi természetes anyagokkal analóg sztereokémiai problémákat felvető, benzo[a]kinolizin gyűrűrendszert tartalmazó dezpirrolo-johimbánvázas vegyületek szintézisét is.

Az öt ill. hat aszimmetriacentrumos johimbin és rezerpin analogonok szintézisét Szántay, Szabó és munkatársai a 104 ketonból kiindulva valósították meg (lásd 3. ábra).

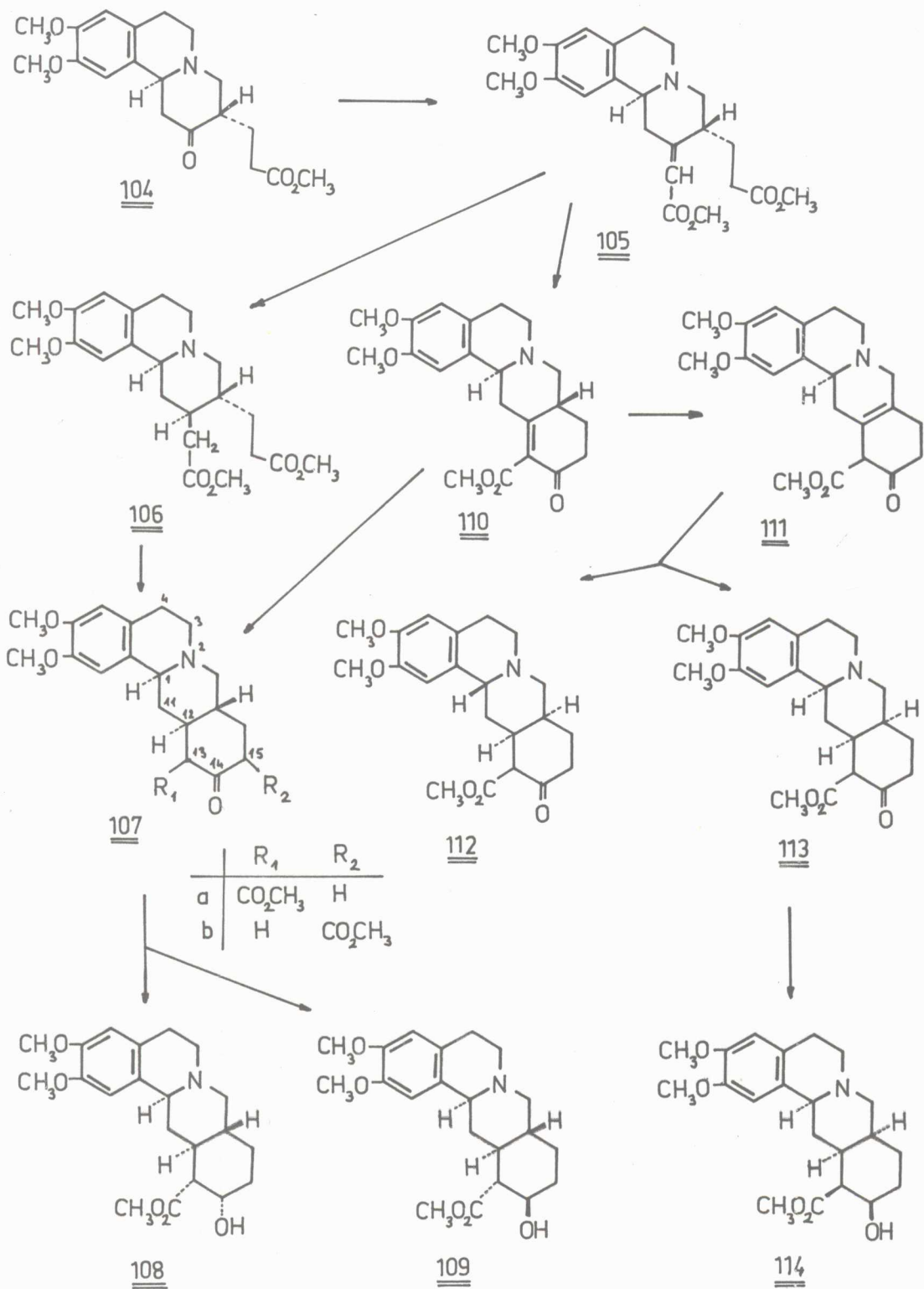
A korábban ismertetett lineáris felépítési elv alapján előállított normálvázas dimetoxi-dezpirrolo-johimbinonból (107a) a megfelelő johimbin és β -johimbin analogonokat (108, 109)¹¹², a dimetoxi-dezpirrolo-allojohimbinonból (113) pedig az allojohimbin berbánvázas analogonját (114) sikerült előállítaniuk¹¹³.

A dimetoxi-dezpirrolo-allojohimbinon(113) azonban nemcsak az öt aszimmetriacentrumos dezpirrolo-johimbin sztereoizomerek előállítására volt alkalmas, hanem a hat aszimmetriacentrummal rendelkező dezerpidin(2) berbánvázas analogonjának szintézisére is kitűnő alapanyagnak bizonyult¹¹⁴.

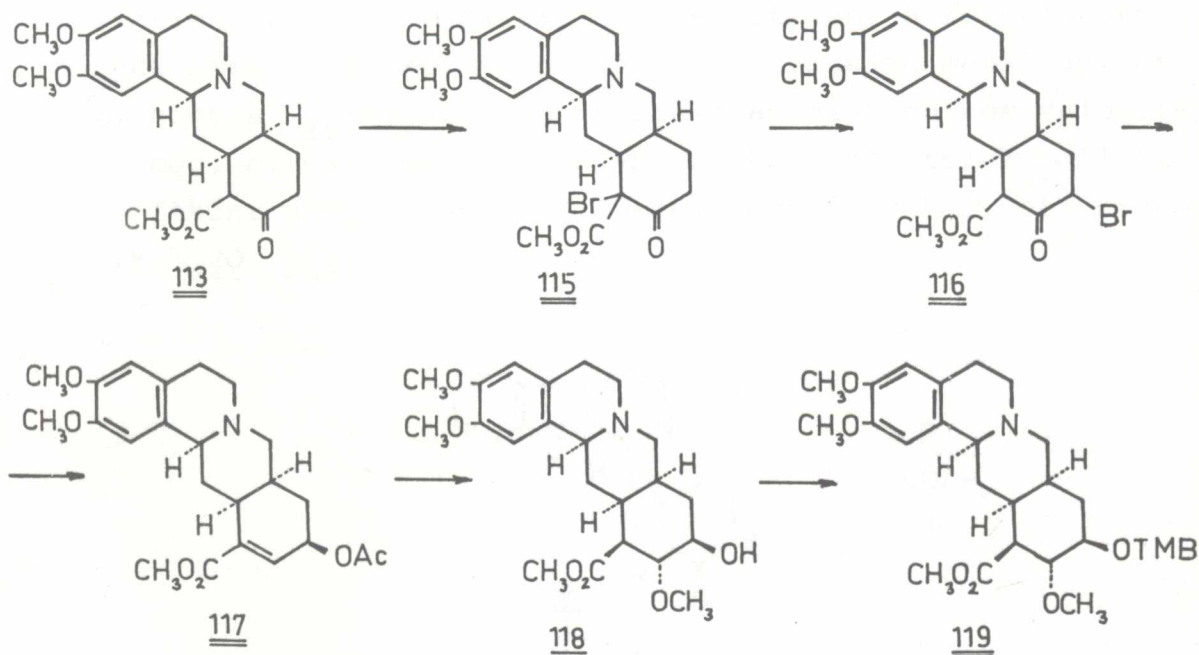
A szintézis kulcslépése a 15-ös hidroxilcsoport kialakítása volt, melyet a D-gyűrű szubsztituenseinek kívánt térállásban történő kialakítása követett.

A hatodik aszimmetriacentrum kialakítására a 113 β -ketoésztert ecetsavban brómozták, melynek során elsőként a 115, majd a hőmérséklet emelésével a termodinamikailag stabilisabb 116 brómvegyület keletkezett. A halogén O-acetil csoportra

3. ábra: Dimetoxi-dezpirrolo-johimbánvázas alkaloid analógok szintézise



való cseréje, a keton redukciója, végül a képződő alkohol eliminációja a 117 telítetlen észterhez vezetett. Ebből sztereoszelektív metanol addícióval, majd trimetoxi-benzoil-kloriddal történő acilezéssel a 119 alloberbánvázaz rezerpin analogont nyerték¹¹⁵⁻¹²⁰.



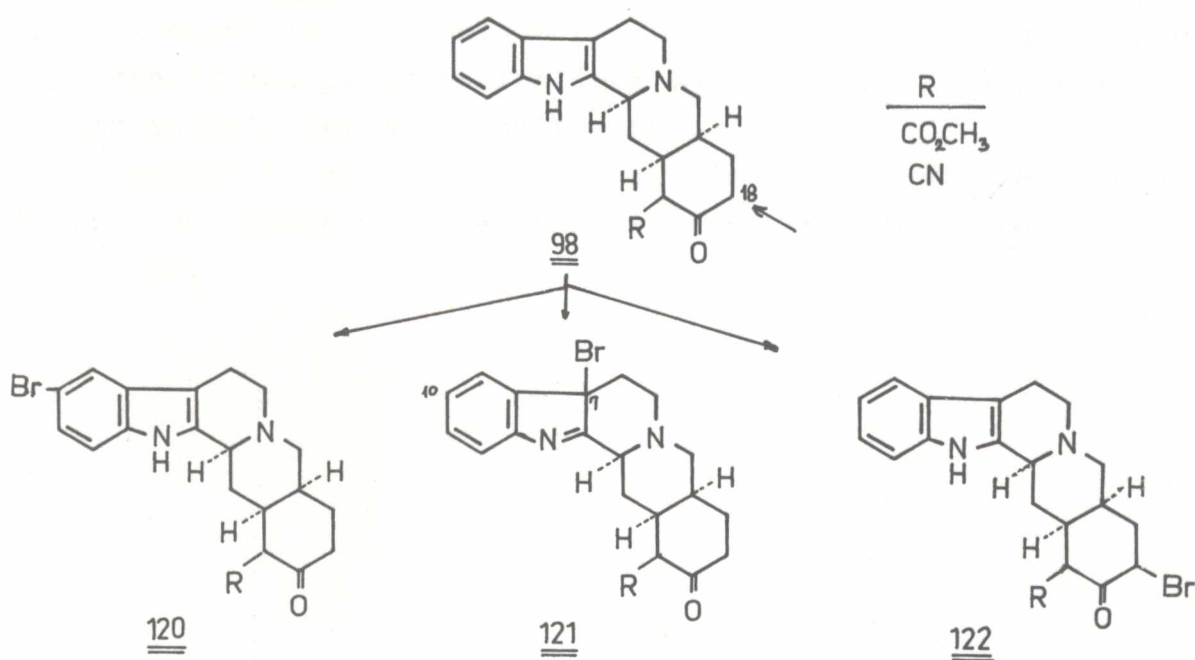
A munka során sikerült számos olyan lényeges sztereo-kémiai problémát tisztázni, melyek a későbbiekben, a johimbánvázaz rezerpinszármazékok szintézisekor igen értékes segítségnek bizonyultak.

1.5.3. Kísérletek az allojohimbinon C₁₈ szubsztitúciójára¹²¹.

A dezerpidin(2) totálszintézisére irányuló munkánk kezdetén úgy terveztük, hogy a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkaloidok (dezerpidin, rauneszcin) előállítását az általunk elsőként szintetizált allojohimbinon(98a) ill. allojohimbinon-nitril (98c)¹⁰⁴ továbbalakításával kíséreljük meg.

Kézenfekvőnek látszott, hogy a gyűrűrendszer 18-as helyzetébe a kívánt hidroxilcsoportot azzal a metodikával alakítsuk ki, amelyet a Kutatócsoport a dimetoxi-dezpirrolo-dezerpidin szintézisekor már sikerrel alkalmazott.

Az allojohimbinon(98a) és az allojohimbinon-nitril(98c) közvetlen brómozási reakcióját részletesen, a reakciókörülmények szisztematikus módosításával vizsgálva megállapítottuk, hogy a C_{18} -szubsztitúció ebben az esetben nem valósítható meg, mivel - még igen enyhe reakciófeltételek mellett is - főként a gyűrűrendszer 10-es, vagy 7-es helyzete brómozódik (120, 121).



Ugyanezt tapasztaltuk az indol-nitrogénen védett N-benzilszármazékok brómozási reakciójának vizsgálatakor is. A brómozás reakciótermékei között a kívánt C_{18} -brómszármazék csak nyomokban mutatható ki.

Kísérleteink végeredményeképpen megállapítottuk, hogy a berbánvázas analóg vegyületek körében sikerrel alkalmazott metodika - a dimetoxi-dezpirrolo-allojohimbinon(113) kivánt helyzetbe történő brómozása - az allojohimbinon(98a) ill. a megfelelő nitril (98c) 18-as szénatomjának közvetlen szubsztitúciójára az indolgyűrű elsődleges reaktivitása miatt nem alkalmazható. Kitűzött célunkat, a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkaloidok és sztereoizomerjeik szintézisét azonban nem adtuk fel.

A Kutatócsoport előbbiekben ismertetett kutatási eredményei, a johimbinalkaloidok és a berbánvázas analogonok sztereoselektív szintézisei kellő alapot nyújtottak az újabb, az előzőeknél is izgalmasabb kutatási programhoz, a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkalidok új úton történő lineáris totálszintézisének megvalósításához.

Munkánkat ezért módosított szintetikus stratégia alapján folytattuk. Elért eredményeinkről disszertációm 2. fejezete számol be.

2. FEJEZET

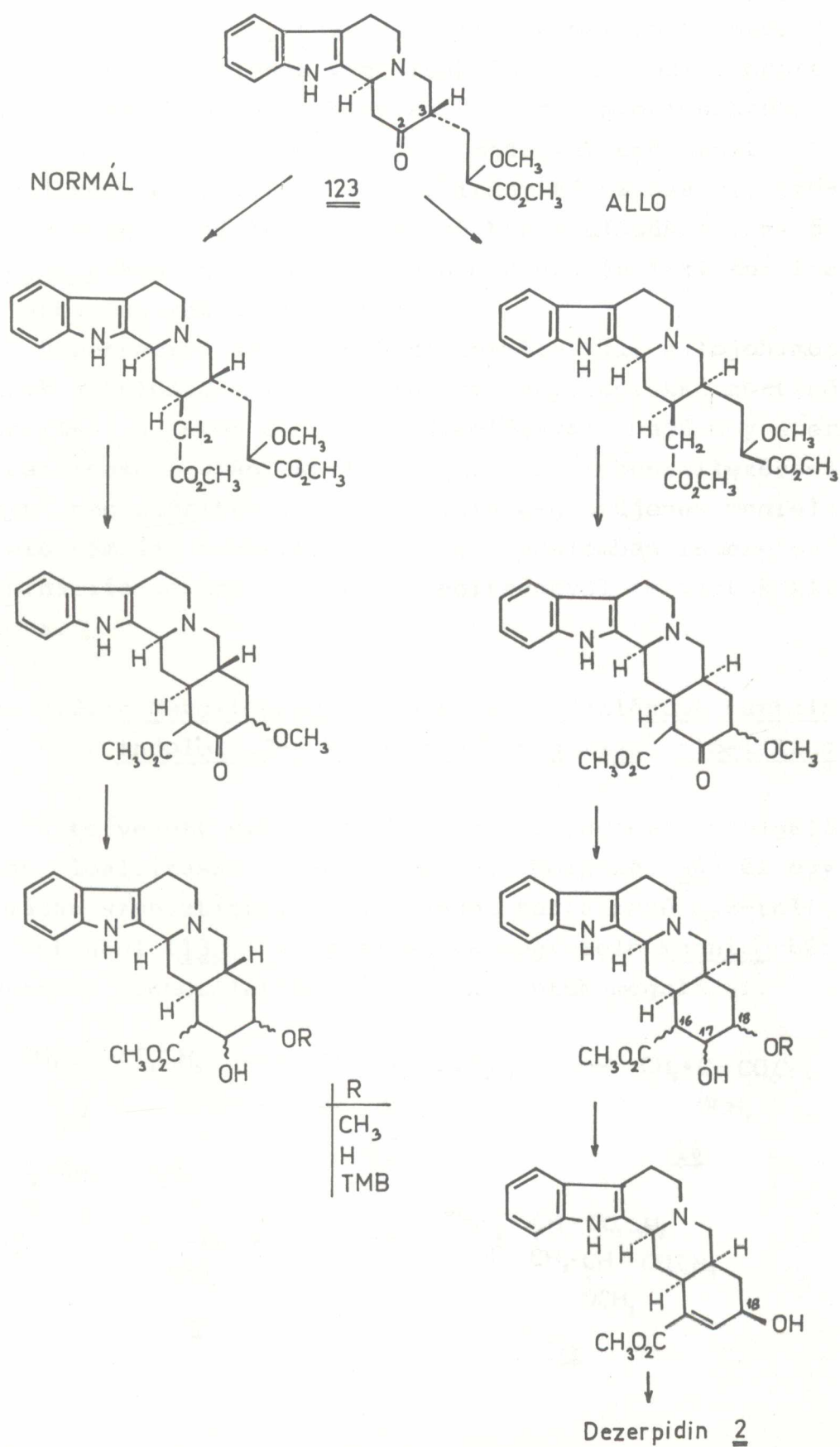
2.1. Szintézis stratégiánk ismertetése

A hat aszimmetriacentrummal rendelkező dezerpidin(2) és különböző rauneszcín(3) sztereoizomerek előállítására olyan lineáris szintézist terveztünk, amely biztosítja egyrészt a megfelelő természetes anyagok szelektív szintézisét, másrészt ez utóbbiak sztereoizomereinek előállítását is lehetővé teszi (lásd 4. ábra).

Elgondolásunk megvalósítására alapvegyületként a 123 tetraciklusos keton látszott a legalkalmasabbnak, mivel ez - a johimbinszintézisünkben alkalmazott kiinduló anyaghoz hasonlóan - a johimbánváz A,B,C,D-gyűrűit már tartalmazza, és egyuttal az E-gyűrű kialakítását is lehetővé teszi.

Az alkalmazott reakciókörülmények célszerű változtatásával elérhető, hogy 123-ból olyan indolo[2,3-a]kinolizin származékot állítsunk elő, melynek 2-es [(metoxi-karbonil)-metil]-csoportja és a 3-as metil-(α -metoxipropionát) oldallánca cisz (154) vagy transz (133) térállásu legyen. Ennek megvalósítása egyuttal a megfelelően szubsztituált D/E-cisz (allo, epiallo), illetve D/E-transz (normál, pseudo) pentaciklusok sztereoszelektív szintézisének megoldását is jelenti.

4. ábra: Szintézis tervünk.

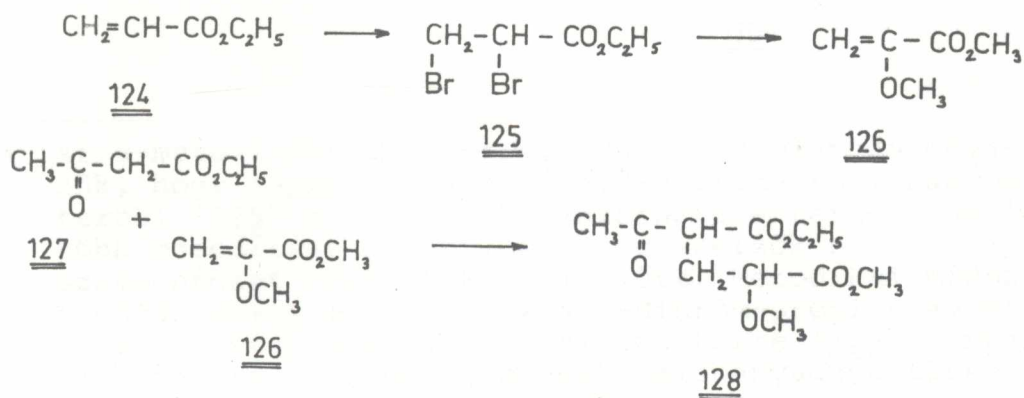


A 123 keton 3-as oldalláncának α -helyzetű metoxi-szubsztituense a szintézis szempontjából több lényeges funkciót lát el. Egyrészt maszkírozva már tartalmazza a kívánt pentaciklusos végtermék 18-as hidroxilcsoportját, másrészt várható, hogy az α -metoxi-propionsavészter oldallánc α -helyzetű szénatomján fellépő feszültség, és a metoxicsoport irányító hatása kedvezően fogja befolyásolni az E-gyűrű kialakulásához vezető Dieckmann-kondenzációt és így a gyűrűzárás a kívánt irányba várhatóan regioszelektív lesz.

A pentaciklusos 18-metoxi-normál- ill. allojohimbino-noknak a különböző rauneszcin sztereoizomerekké történő átalakítását a keton csoport redukciójával, majd egy éterhasítási reakció utáni szelektív trimetoxi-benzoilezéssel kívántuk megvalósítani. A dezerpidin E-gyűrűjének megfelelő sztereokémiájú szubsztituciót az irodalomban ismeretes^{30,31,32} eliminációs-addíciós reakció segítségével terveztük kialakítani.

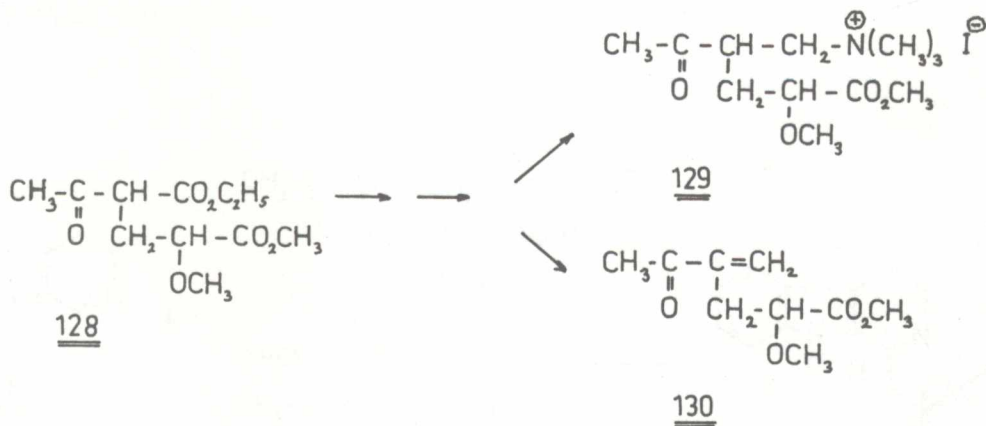
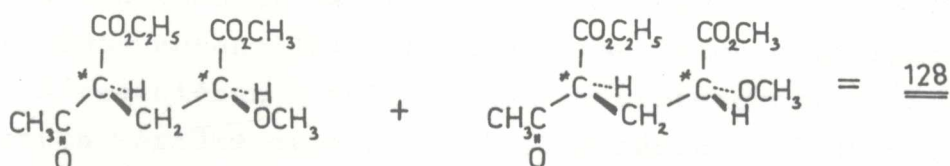
2.2. α -Metoxi-propionsavészter oldalláncot tartalmazó indolo[2,3-a]kinolizin keton (123) előállítása.

A tervezett szintézis kiinduló anyagaként szolgáló 123 keton előállítását 3,4-dihidro- β -karbolinból(86) és egy alkalmasan szubsztituált oldalláncot tartalmazó α,β -telítetlen ketonból (130), vagy az ennek megfelelő Mannich-bázis kvaterner jódmetilátjából (129) kívántuk megoldani.



A szintézis első lépéseként α -metoxi-akrilészter^{*} (126) acetecetészterre történő addícióját valósítottuk meg.

A 128 ¹H-NMR szinképében érdekes jellegzetességet tapasztaltunk; a spektrumban az egyes rezonancia jelek ill. jelcsoportok kettőzötten jelentkeznek (pl. az acetyl csoport két, egymástól 0,03 ppm távolságra lévő másfél-másfél proton intenzitású szingulett formájában). A jelenség azzal magyarázható, hogy 128 diasztereomer racémátok elegye, s a két komponens más-más térerőnél abszorbeál.

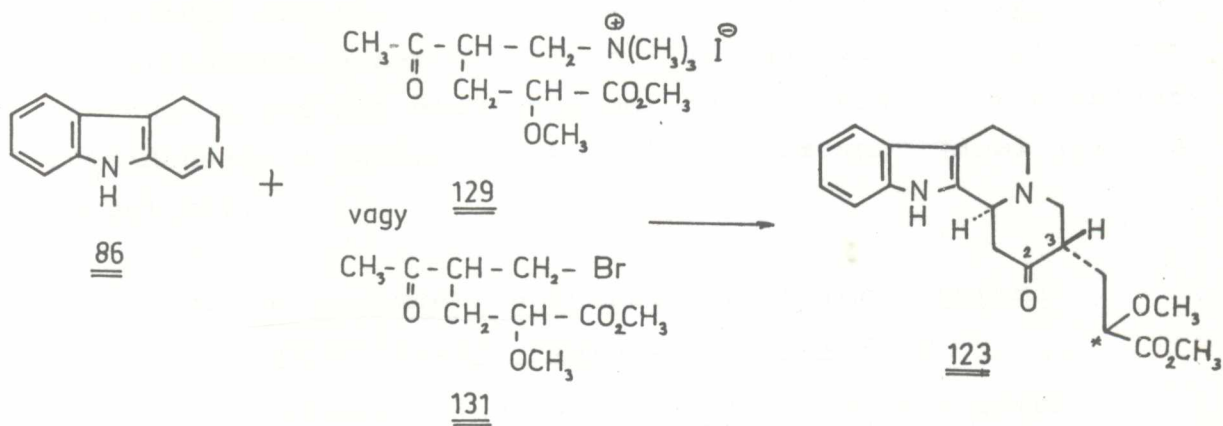


* Az α -metoxi-akrilészterrel (126) kapcsolatban megjegyezzük, hogy japán szerzők¹²² α, β -dibróm-propionsav-etilészterből (125) kiindulva hozzáférhetővé tették, de leiratuk több módosítást kívánt, mivel a szerzők nem a preparatív szempontokat tartották szem előtt. Metodikai módosításaink eredményeként végül is az α, β -dibróm-propionsav-etilészter (125) α -metoxi-akrilsav-metil-észterre (126) történő átalakítására 75 %-os termelésű, alapanyaggyártásként is alkalmazható eljárást dolgoztunk ki.

A reakciósor következő lépésében a 128 helyettesített acetecetészter-származék α -szénatomján [(dimetil-amino)-metil]-csoportot alakítottunk ki. Több próbálkozásunk után a kondenzációra regiospecifitás szempontjából az a módszer bizonyult legalkalmasabbnak, melyben a 128 észtercsoportjait először lugos közegben elszappanosítottuk, majd a reakcióelegyet vizes formaldehid és dimetil-amin-hidroklorid oldatával kezeltük. Végül a szabad karboxilcsoportot az általunk kidolgozott észterezési módszerrel¹⁰⁴ - foszforpentoxidos metanollal - szobahőmérsékleten észtereztük.

A reakcióban - feltehetően az észterezési eljárás során - jelentős mértékű dimetil-amin elimináció is lejátszódik, melynek eredményeként a 129-nek megfelelő tercier amin mellett a 130 telítetlen ketont is el lehetett különíteni.

129 és 130 szerkezetét elemanalízisük IR és ¹H-NMR-színképük, valamint 3,4-dihidro- β -karbolinnal (86) megvalósított reakciójuk igazolta.



Míg a 3,4-dihidro- β -karbolin (86) a 129 kvaterner sóval metanolos oldatban már 3-4 órai forralás után is jó ter-

meléssel a kívánt 123 tetraciklussá alakul át, addig a 130 telítetlen vegyületből csak gyenge nyeredéssel kaptuk a 123 ketont, ami komoly anyagvesztést jelentett. A termelés növelése érdekében végzett kísérleteink során azonban - szerencsés módon - olyan eljárást találtunk, amellyel sikerült megoldanunk 130 célszerűbb felhasználását. Azt tapasztaltuk ugyanis, hogy az utóbbiból hidrogén-bromid addícióval nyert 131 halogénszármazék már jó termeléssel vezet a kívánt 123 tetraciklusos ketonhoz.

A 123 szerkezetét spektroszkópai adataival, valamint a későbbiekben részletezendő kémiai reakcióival igazoltuk, és megállapítottuk, hogy a kialakult C/D gyűrűkapcsolat transz anellációju. Az oldallánc termodinamikailag stabilisabb α -térállását azzal valószínűsítettük, hogy az oxocsoport enolizációját katalizáló, s így C_3 -epimerizációt kiváltó savas, vagy bázikus közegben végzett melegítés után a termék a reakcióelegyből változatlanul visszanyerhető.

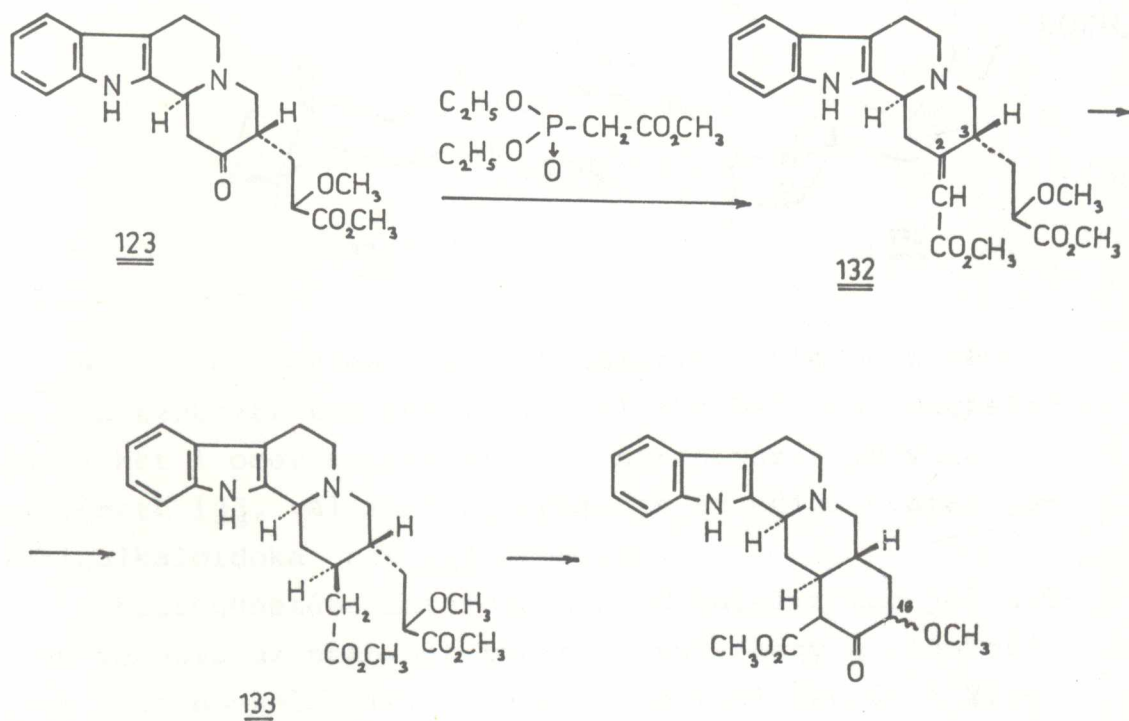
Összefoglalva: sikeres eljárást dolgoztunk ki a rezerpin-alkaloidok szintézisének alapanyagaként szolgáló 123 keton előállítására. A kapott termék (123) az oldallánc királiscentruma miatt két diasztereomer racemát elegye, s a jelzett tulajdonsága a későbbi reakciólépések szempontjából jelentőséggel bír.

2.3. Hat aszimmetriacentrumot tartalmazó normál-johimbánvázas vegyületek szintézise

2.3.1. 18-Metoxi-normál-johimbin sztereoizomerek előállítása és térkémiája

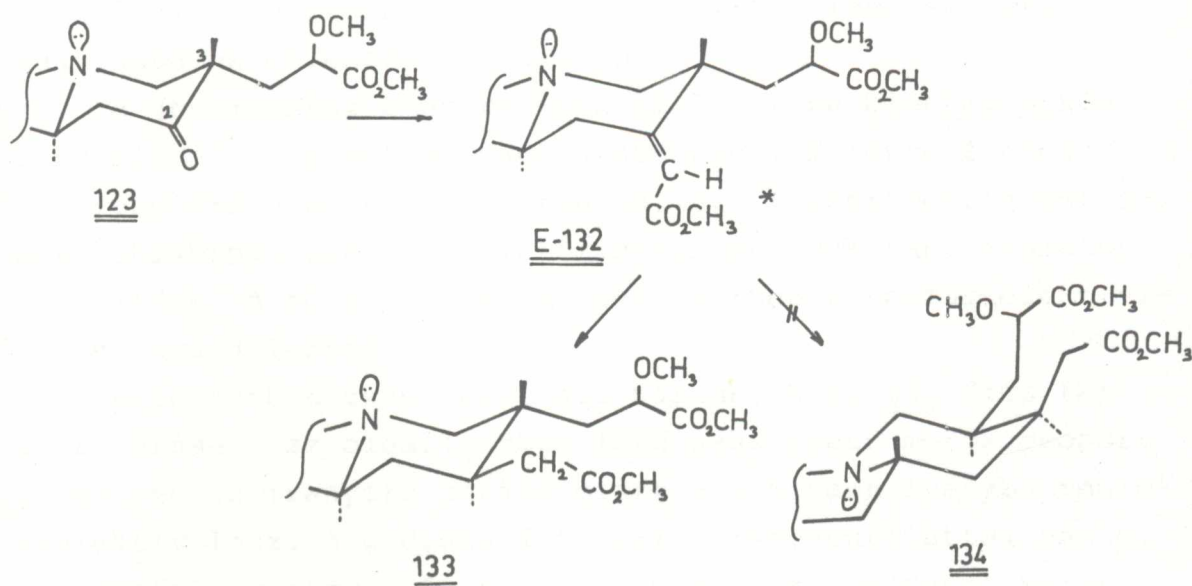
A 123 ketonból kiinduló, a 18-as szénatomon is szubsztituált normál-johimbánváz szintéziséhez a kívánt β -térállásu

2-es [(metoxi-karbonil)-metil]-csoport kialakítását a Kutatócsoport által már korábban, az emetin^{96, 123} szintézisében sikerrel alkalmazott Wittig-Horner reakció felhasználásával, dietil-[(metoxi-karbonil)-metil]-foszfonáttal történő kondenzációval, majd az azt követő katalitikus hidrogénezéssel kívántuk megoldani.



Ismert, hogy a fenti kondenzáció reakciókörülményei között az oxocsoporttal szomszédos királiscentrum konfigurációja változatlan marad⁹⁶, így a katalitikus redukció után joggal számíthattunk arra, hogy a kívánt, a 2-es és 3-as szubsztituenseket transz relativ konfigurációban tartalmazó 133 telített diészter keletkezik.

A 123 ketonból a várákozásnak megfelelően - dimetilformamidban, dietil-[(metoxi-karbonil)-metil]-foszfonát anionnal végezve a reakciót - mintegy 80 %-os termeléssel izoláltuk a 132 telítetlen észtert.



A 132 telítetlen észter katalitikus hidrogénezésénél - a szubsztrátum kétirányú telíthetőségének megfelelően - két izomer keletkezhet: a normálvázás vegyületekhez vezető 133, valamint C₂-epimerje az epiallovázás johimbinalkaloidokat adó 134 diészter.

A hidrogénezést metanolban Pd/C katalizátor jelenlétében végezve azonban azt tapasztaltuk, hogy a redukció közel sztereoszelektív, a reakcióelegyből csupán a 2,3-transz 133 diésztert lehetett izolálni, melynek szerkezetét spektroszkópiai adataival igazoltuk. Ez egyúttal azt is biztosítja, hogy a soronkövetkező gyűrűzárási lépésben csak a normál, D/E-transz anelláció alakul majd ki.

A 132 és 133 észterek NMR szinképében tapasztalt, és korábban már említett jelkettőzések jól mutatták, hogy szintézisünk során mindvégig két diasztereomer racemát

* A kapott kondenzátum E-geometriájú exociklusos kettőskötést tartalmaz. Kutatócsoportunk már korábban kimutatta, hogy a Z-izomer kedvezőtlen térbeli okok miatt (A^{1,3} feszültség¹²⁴) nem jöhet létre.

elegyével dolgoztunk, melyek elválasztása ismételt próbálkozásaink ellenére sem sikerült.

A johimbánváz E-gyűrűjének kialakítása Dieckmann-kondenzációval látszott a legcélszerűbbnek. E döntő fontosságú reakcióra vonatkozóan korábban, az öt aszimmetriacentrumos johimbinalkaloidok szintézisekor már sok tapasztalatot szereztünk. A fő problémát minden esetben a regioszelektivitás hiánya jelentette.

Ellentétben ezzel most azt vártuk, hogy 133 diészter gyűrűzárása - az oldalláncban lévő α -helyzetű metoxicsoport jelenléte és irányító hatása miatt - a kívánt irányba regioszelektív lesz. A gyűrűzárást kálium-terc-butiláttal benzol forrpontján végezve két terméket nyertünk, melyeket kristályosítással választottunk el.

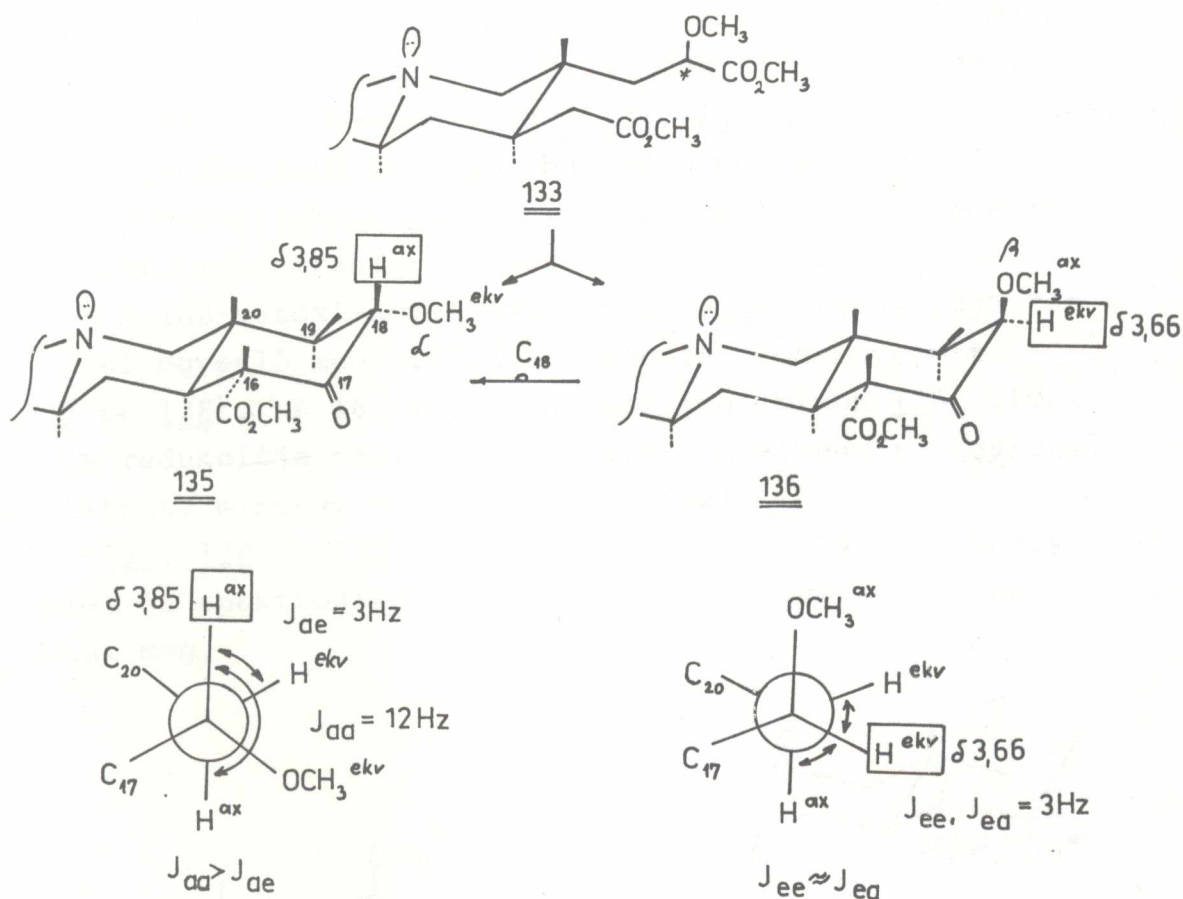
Mindkettő nem enolizáló β -ketoészternek bizonyult (135, 136), és NMR, valamint tömegspektrumuk egyértelműen mutatta, hogy a (metoxi-karbonil)-csoport mindkettőben a 16-os helyzetben van. C_{18} -on észtercsoportot tartalmazó terméket a reakcióelegyben nem lehetett kimutatni. A gyűrűzárás tehát, a vártak megfelelően, regioszelektív uton ment végbe.

A β -ketoészterek NMR-szinképe egyben azt is jelezte, hogy a 16-os (metoxi-karbonil)-csoport mindkettőben α (ekvatoriális)* térállású, a 18-as metoxicsoport 135-ben α (ekvatoriális), míg 136-ban β (axiális) térhelyzetet foglal el (lásd 5. ábra).

A spektroszkópiai adatokat és a belőlük nyert információkat a 135 és 136 kémiai tulajdonságai mindenben alátámasztották, pl. egyikük sem enolizál. Ez a tény azzal magyarázható, hogy amennyiben az észtercsoport az enolizáció folytán egy sp^2 -es szénatomhoz kapcsolódna, úgy számottevő interferencia jönne létre közte és a C_{14} -es ún. "peri"-helyzetű hidro-

* A merevitett normál-johimbánváz aszimmetriacentrumaihoz kapcsolódó szubsztituenseinek térállása (ekv. ill. ax.) egyben a kiralitáscentrumok relatív konfigurációját is meghatározza.

5. ábra: Sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbinonok előállítása és ^1H -NMR adataik



^1H -NMR adatok

	CO_2CH_3	OCH_3	$\text{C}_{18}\text{-H}$
<u>135</u>	3,86	3,48	3,85
<u>136</u>	3,84	3,32	3,66

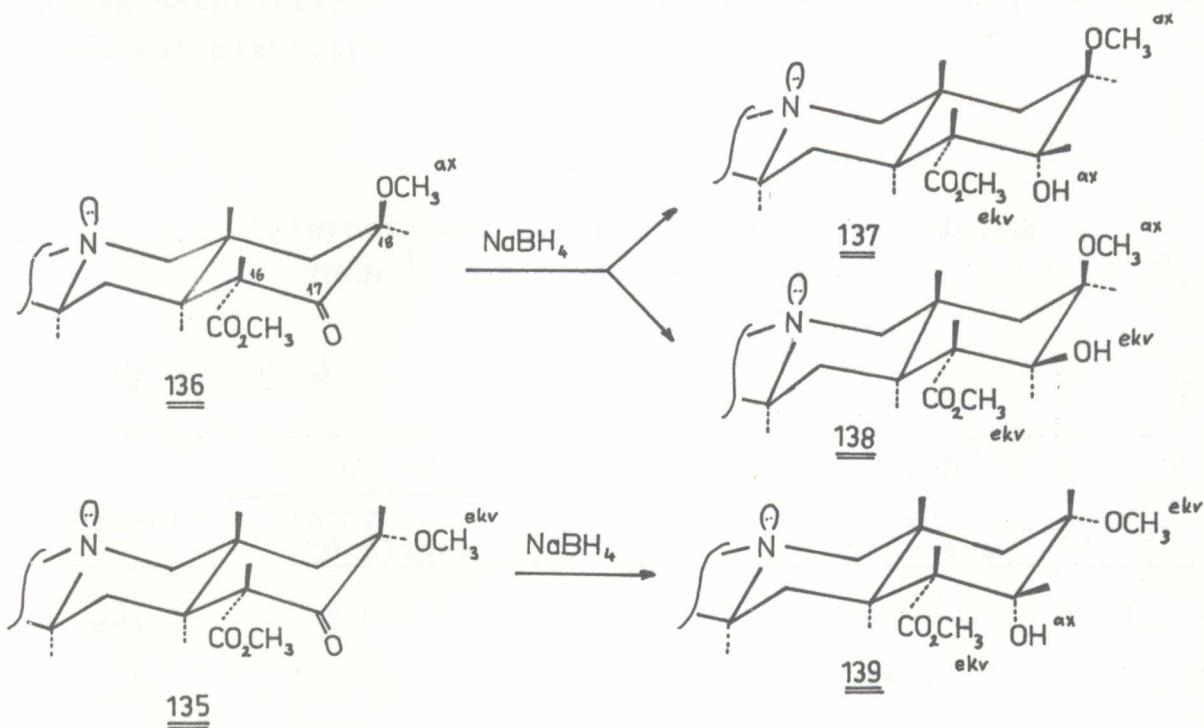
gének között, azaz ez az enol-tautomer energetikailag igen kedvezőtlen lenne. Az enolizáció elmaradása tehát megerősíti azt a korábbi állításunkat, hogy a 16-os szubsztituens mindkét ketoészterben (135, 136) ekvatoriális (α) térhelyzetben van.

A ketoészterek tanulmányozása során azt is megfigyeltük, hogy a 18-as metoxicsoportot β (axiális) helyzetben tartalmazó 136 2N nátrium-metilátban már igen enyhe körülmények között is (+5-10 °C) könnyen epimerizál 18 α -metoxi-normál-johimbinonná(135). Ez a tény további bizonyíték arra, hogy a két β -ketoészter (135, 136) csak a 18-as aszimmetriacentrum konfigurációjában különbözik egymástól.

A következőkben 135 és 136 sztereoizomer ketoésztereket nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal redukáltuk.

A 18 β -metoxi-normál-johimbinon(136) redukciója két - közel egyenlő mennyiségű - alkoholt eredményezett (137 és 138). A 18 α -metoxi-normál-johimbinon(135) fémhidrides redukciója pedig csupán egyetlen alkoholt (139) szolgáltatott, mintegy 95 %-os termeléssel.

137, 138 és 139 szubsztituenseinek relatív térhelyzetét kémiai és spektroszkópiai - főként NMR - vizsgálatokkal határoztuk meg.



A spektrumadatok szerint a 135 és 136 ketoészterek 16-os és 18-as szubsztituenseinek térállása a redukció folyamán változatlan maradt.

Igy a 136-ból keletkező 137 és 138 alkoholok egyértelműen C-17 epimerjei egymásnak. A 17-es hidroxilcsoport melletti proton kémiai eltolódásának helyéből és csatolási állandójából (lásd 3. táblázat) azt is megállapítottuk, hogy a mintegy 25 %-ban képződő alkoholban (137) a hidroxilcsoport axiális - azaz α , míg a 75 %-ban képződő epimerpárjában (138) ekvatoriális - azaz β -térhelyzetű.

Ugyanakkor a 135 ketoészterből keletkező 139 alkohol ^1H -NMR szinképében a $\text{C}_{17}\text{-H}$ rezonancia jele $\delta 4,43$ -nál jelentkezett, annak ekvatoriális (β) térhelyzetére utalva. A redukció ilyen irányu lefutása - a 17-es hidroxilcsoport egyenesen α -térállásban történő kiépülése - meglepő volt, és ellenkezett korábbi tapasztalatunkkal, mely szerint a normál-johimbinon(59a) fémhidrides redukciójába elsősorban β -térállású hidroxilcsoport alakul ki¹⁰².

Szükségesnek tartottuk ezért 139 17-es hidroxilcsoportjának α -térállását további kémiai és spektroszkópiai vizsgálatokkal bizonyítani.

3. táblázat

Sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbinek
főbb ^1H -NMR és ^{13}C -NMR adatai

^1H -NMR adatok δ

Vegyület	$\text{C}_{17}\text{-H}$		$\text{C}_{18}\text{-H}$	
	Hidrogén térállása	kém.el.	Hidrogén térállása	kém.el.
<u>137</u>	β -ekv	4,41	α -ekv	3,59
<u>138</u>	α -ax	3,97	α -ekv.	3,46
<u>139</u>	β -ekv	4,43	β -ax	3,45

^{13}C -NMR adatok

Vegyület	C-17		C-18		$\text{C}_{18}\text{-OCH}_3$ kém.el.
	Szubsz. téráll.	kém.el.	Szubsz. téráll.	kém.el.	
<u>137</u>	α -ax	68,25	β -ax	78,14	55,94
<u>138</u>	β -ekv	72,84	β -ax	78,45	56,83
<u>139</u>	α -ax	67,02	α -ekv	80,11	55,49

A természetes johimbinalkaloidok ^{13}C -NMR vizsgálata során Wenkert⁴⁹ megállapította, hogy a gyűrűrendszer királis szénatomjának abszorpciói jelentős mértékben függenek a hozzájuk kapcsolódó szubsztituensek térállásától.

4. táblázat

Normálvázás johimbinalkaloidok ^{13}C -NMR
adatai⁴⁹

Alkaloid	C-16		C-17	
	Szubsz. téráll.	kém.el.	Szubsz. téráll.	kém.el.
johimbin (<u>24</u>)	α	52,6	α	66,9
β -johimbin (<u>27</u>)	α	57,1	β	71,6
korinantin (<u>23</u>)	β	57,1	α	65,9

Felvéve a bizonyítottan C_{17} -epimer 137 és 138 alkoholok ^{13}C -NMR szinképét megállapítottuk - Wenkert korábbi eredményeivel összhangban - hogy az α (axiális) térállású hidroxilcsoport szénatomja 68,25, a β (ekvatoriális) hidroxilcsoport szénatomja 72,34 ppm értéknél abszorbeál. A kérdéses 139 alkohol C_{17} jele pedig 67,02 ppm-nél jelentkezett, a hidroxilcsoport α (axiális) helyzetét támasztva alá (lásd 3. táblázat).

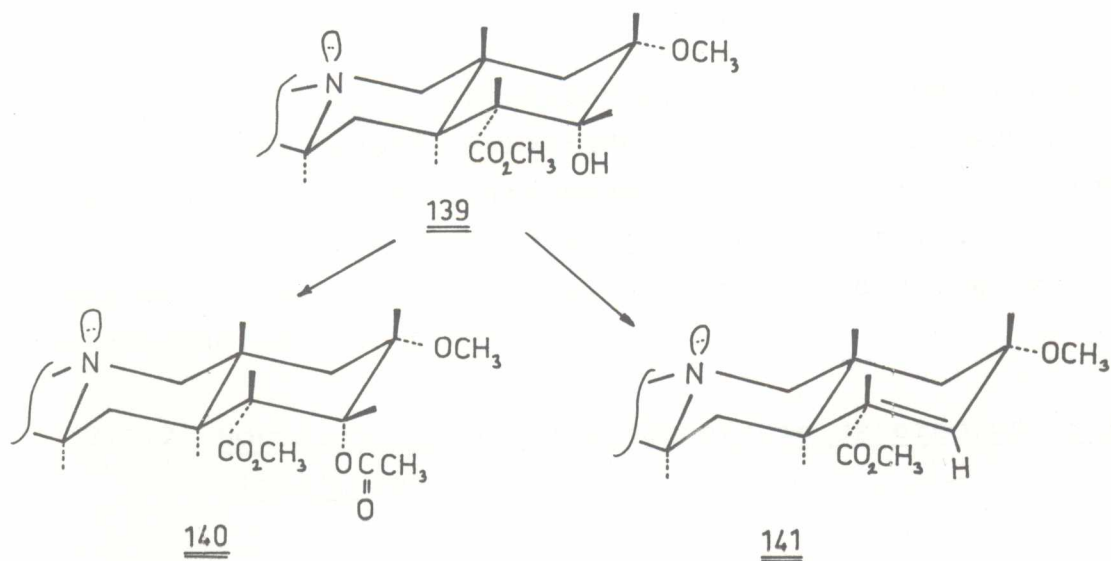
További bizonyítékszerzés céljából a 139 alkoholt ecetsavanhidriddel piridinben acileztük. Ismert, hogy a johimbánvázis vegyületek C_{17} -H rezonancia jele O-acetil-származékok a kisebb térerő irányába - de a C_{17} -hidrogén axiális ill. ekvatoriális térállására jellemző értékre - tolódik el¹²⁵.

5. táblázat

Normálvázis johimbinalkaloidok és O-acetil származékaik 1H -NMR adatai δ

	C_{17} -H	
	szabad bázis	O-acetil-származékaik
johimbin (<u>24</u>)	4,23	5,50
β -johimbin (<u>27</u>)	3,82	4,98

140 1H -NMR spektrumában a C_{17} -proton rezonancia 5,80 δ (triplett, $J=3Hz$) értéknél jelentkezik, ami ugyancsak a C_{17} -szubsztituens α térállását igazolja.



Végezetül tisztán kémiai bizonyítékot is találtunk 139 hidroxilcsoportjának térállására vonatkozóan. Albright kimutatta, hogy a johimbin(24) E_2 -eliminációs reakcióban könnyen apojohimbinné alakítható¹²⁶. Ugyanez a vizelimináció a β -johimbinnel(27) nem végezhető el, mivel a hidroxilcsoport β (ekvatoriális) térállása miatt nincsenek meg az elimináció sztereoelektronikus feltételei, ugyanakkor C_{17} -epimerizációra sincs ilyen körülmények között lehetőség.

139 dehidratálását 2N nátrium-metilátban végeztük forrásponton. A reakció kezdeti szakaszában azonban elimináció helyett csupán a kiindulási anyag hidrolizisét tapasztaltuk, nyomnyi víz elkerülhetetlen jelenléte miatt. Nyolc órai forralás és diazometánnal történő észterezés után a reakcióelegyből végül a 141 apojohimbin-származékot izoláltuk, bizonyítva ezáltal, hogy 139 alkoholban megvan a vizelimináció sztereoelektronikus feltétele - azaz a hidroxilcsoport α (axiális) helyzetű.

A gyors hidrolízis magyarázata a hidroxil-szomszédcsoporthidrolízist gyorsító hatása, melyet a johimbinalkaloidok körében már korábban is észleltek¹²⁷.

A 135 β -ketoészter várakozással ellentétes konfigurációju alkoholhoz vezető fémhidrides redukciójának mechanizmusára vonatkozóan csak feltevással élhetünk. Valószínű magyarázat, hogy a BH_4^\ominus anion egységes β -oldali támadásáért a 18-as metoxicsoport a felelős, az α -oldal jelentős sztérikus árnyékolása miatt.

2.3.2. Normál-johimbánvázas rauneszcin sztereoizomerek előállítása

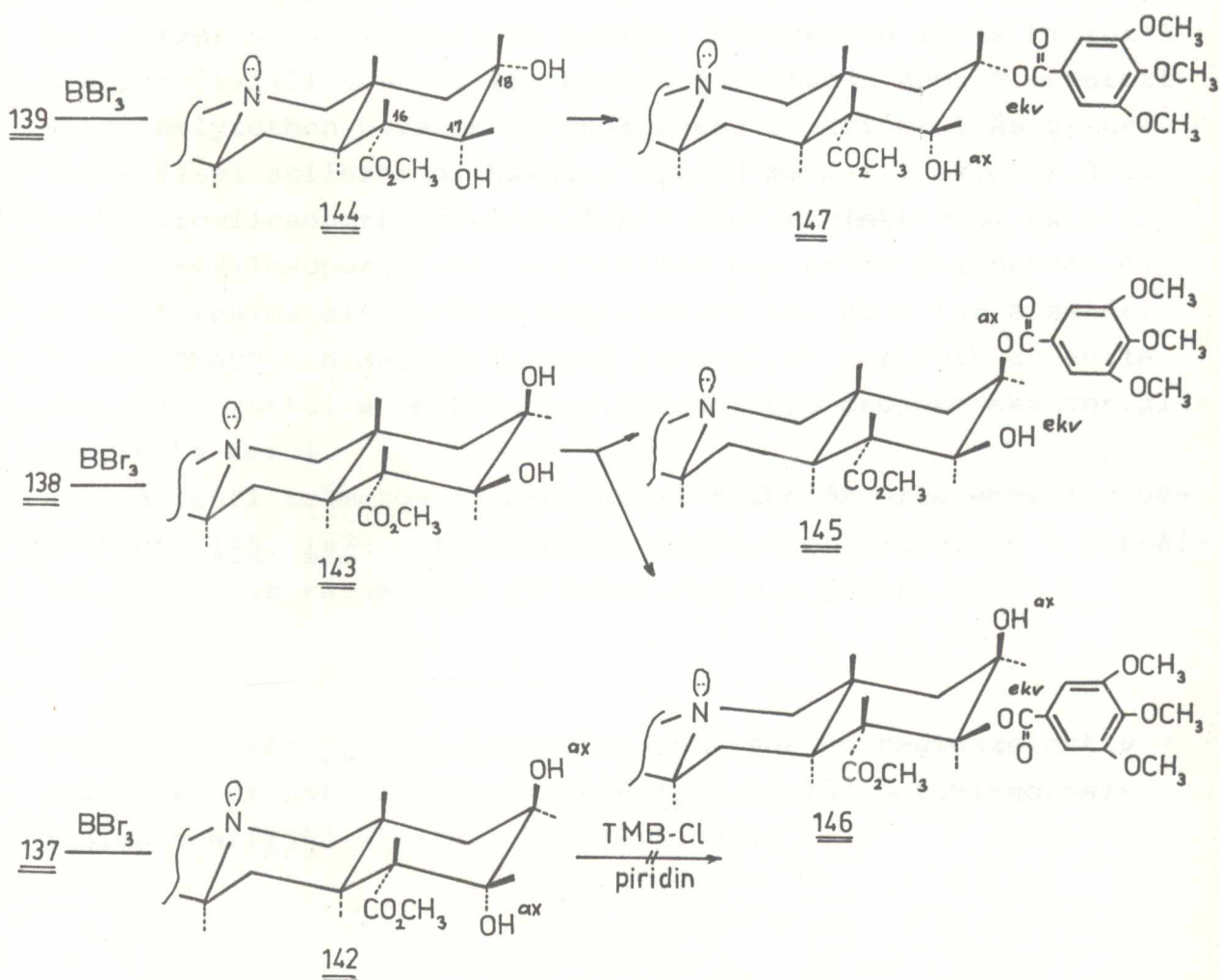
Szintézisünk következő lépésében a 137, 138, 139 alkoholok 18-as metoxicsoportját demetilezni kívántuk. A reakciót először 48 %-os hidrogén-bromiddal végeztük el. Az alkalmazott reakciókörülmények között az észtercsoport is hidrolizált, ezért utólagos diazometános észteresítéssel jutottunk a 142, 143 és 144 diolokhoz. A képződött termékek ^1H -NMR szinképei szerint a hidrogén-bromidos forralás során a kiralitáscentrumokon epimerizáció nem történt. Ezt a megállapításunkat azonban független kémiai kísérlettel is igazolni kívántuk, ezért olyan dezalkilezési módszert kerestünk, melynek reakciókörülményei között minden esetben retenciót tapasztaltak.

Erre legalkalmasabbnak a bór(III)-bromid¹²⁸ látszott, mellyel 0 °C-on diklórmétánban végezve a reakciót 139-ből egységesen a 144 dialkoholhoz jutottunk. Ugyanakkor a 18 β (axiális) metoxicsoportot tartalmazó 137 és 138 diolok bór(III)-bromidos demetilezése egy nagyságrenddel lassabb és nagyobb reagensfelesleget igénylő reakciónak bizonyult, mint a 139 18 α (ekvatoriális) metoxicsoportjának éterhasítása.

A 137, 138, 139 epimerek dezalkilezési reakciósebességében tapasztalható különbség jó korrelációban van - és egyúttal kémiailag is alátámasztja - az E gyűrű szubsztituensei-

nek térállására vonatkozó korábbi spektroszkópai módszerekkel történt meghatározásának helyességét.

Végeredményben tehát a 18-as metoxicsoport demetilezésére két alkalmas eljárást is kidolgoztunk. A vizsgált módszereket a termelés szempontjából tekintve megállapítottuk, hogy ekvatoriális metoxicsoport (139) éterhasítására a bór(III)-bromidos reakció az előnyösebb, míg az axiális metoxicsoportok demetilezésére (137, 138) a hidrogén-bromidos eljárás tűnik alkalmasabbnak.



Rauneszcín sztereoizomerek előállítása céljából ezután a 142 143 és 144 dialkoholokat piridinben trimetoxi-benzoilkloriddal acileztük.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a 142, 143 és 144 diolok az acilezés reakciókörülményei között különbözően viselkednek. Míg a 144 diol trimetoxi-benzoilezése regioszelektíven megy végbe és csupán egy termékhez vezet (147), addig 143 esetén, lassu reakcióban két - $^1\text{H-NMR}$ szerint csupán az acilcsoport helyzetében különböző - izomert kaptunk (145, 146). Ugyanakkor - az adott reakciókörülmények között - a 142 diol egyáltalán nem reagált.

A reakciókészségbeli eltérések jól értelmezhetőek a kiindulási diolok térszerkezetéből adódó különbözőségeik alapján. Eszerint a sztérikusan zsúfolt környezetű 17-es hidroxilcsoport (axiális) α -térállás esetén egyáltalán nem, β (ekvatoriális) helyzetben ugyanakkor csak lassu reakcióban, és gyenge termeléssel acilezhető. Axiális $\text{C}_{17}\text{-OH}$ melletti ekvatoriális 18α -hidroxilcsoport jó termeléssel regioszelektíven, axiális 18β -hidroxilcsoport pedig egyáltalán nem trimetoxi-benzoilezhető. A regioszelektivitás magyarázata az, hogy itt a sztérikusan könnyebben megközelíthető hidroxilon történik az acilezés, és egyúttal a belépő nagytérkitöltésű csoport ekvatoriális helyzetbe kerül.

A fenti trimetoxi-benzoilezési reakciók eredményeként végül két (145, 147) - irodalomban eddig még ismeretlen - normál-johimbánvázas rauneszcín sztereoizomerhez jutottunk.

Összefoglalva: 123-ból kiindulva sztereo- és regioszelektív reakciók sorozatával 18α -metoxi-(135) és 18β -metoxi-normál-johimbinont(136) sikerült előállítanunk.

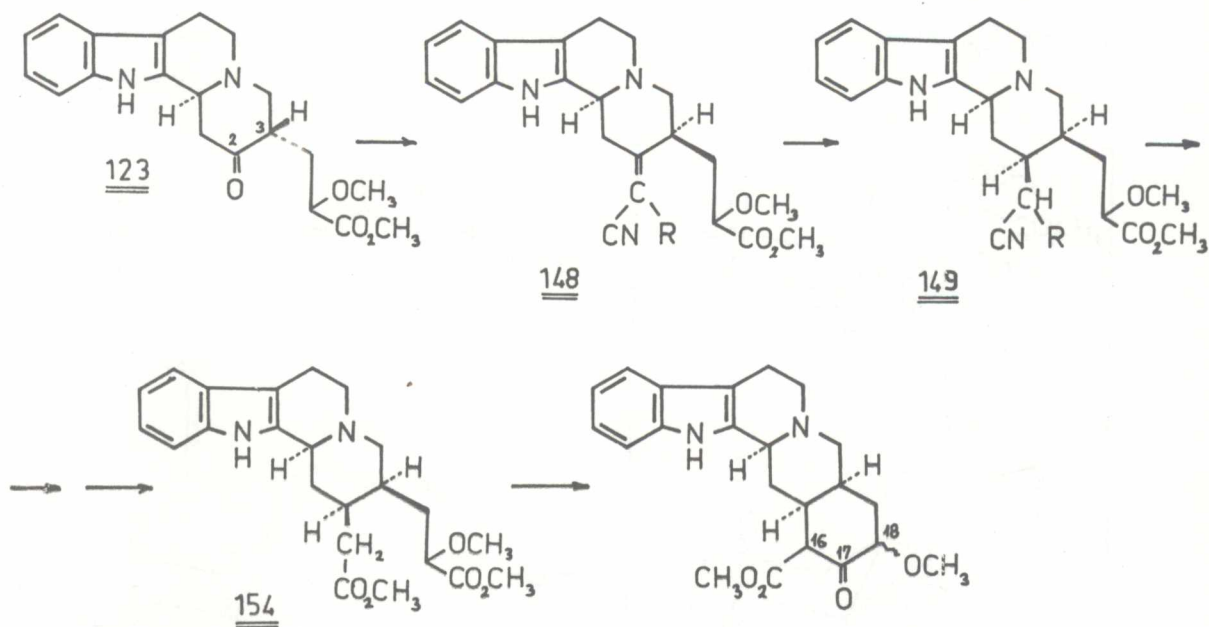
Utóbbiakból elválasztásuk és fémhidrides redukciójuk után három sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbint (137, 138, 139) nyertünk, melyek térszerkezetét kémiai és spektroszkópiai uton igazoltuk. A kívánt eredménnyel - az E gyűrű aszimmetriacentrumainak inverziója nélkül - sikerült megoldanunk a 137, 138 és 139 alkoholok 18-as metoxicsoportjainak demetilezését a 142, 143 és 144 bizonyított térszerkezetű diolokat nyerve. A 143 és 144 dialkoholok trimetoxibenzoilezésével két - az irodalomban eddig még ismeretlen - normálvázis rauneszcin sztereoizomert állítottunk elő (145, 147).

2.4. Hat aszimmetriacentrumot tartalmazó allojohimbánvázis vegyületek szintézise

2.4.1. A megfelelően szubsztituált allojohimbánvázis kialakítása

A 123 ketonból a kívánt módon szubsztituált allojohimbánvázisat olyan reakciók sorozatával kívántuk felépíteni, melyek regio- és sztereoszelektivitása az E-gyűrű kialakításához szükséges 2-es és 3-as szubsztituensek relativ cisz térállását mindvégig biztosítja.

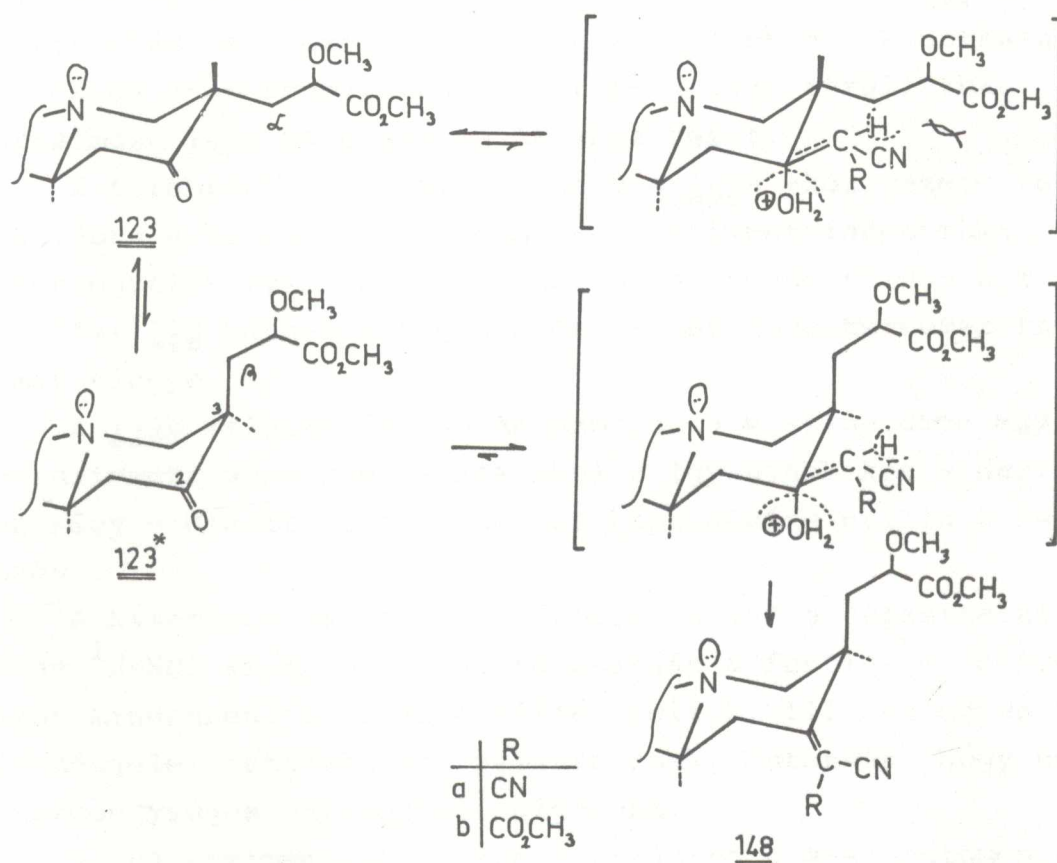
Elgondolásunk szerint a 2-es helyzetű [(metoxi-karbonil)-metil]-csoportot Knoevenagel-kondenzációban alakítjuk ki, mert eközben a 3-as aszimmetriacentrum konfigurációja várhatóan invertálódik¹⁰⁴, és az oldallánc α -ból a kívánt β -térállásba kerül át. Így a reakciósor végső lépését jelentő Dieckmann-kondenzációban allo-tipusu D/E-cisz anellációt kapunk, s egyúttal a 18-as szénatom a kívánt módon szubsztituálódik.



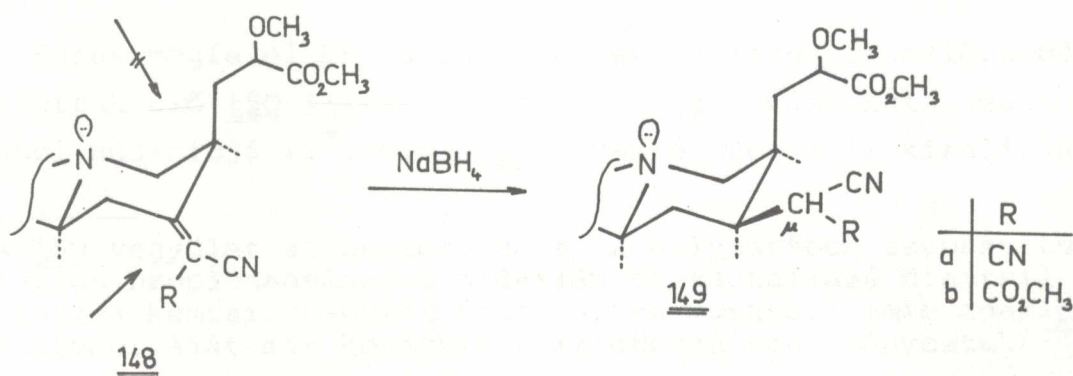
Szintézisünk első lépése a 123 keton Knoevenagel-kondenzációjának megvalósítása volt. Várakozásunknak megfelelően a malondinitrillel ill. ciánecetsav-metilészterrel végrehajtott reakcióban, a kondenzációval egyidőben szelektív C_3 -epimerizációt tapasztaltunk. E viszonylag könnyen végbemenő inverzió oka az, hogy 123 oldatában - a 2-alkilketon effektus¹²⁸ miatt - 123^{*}-gal jelzett epimerpárja is mindig jelen van. Mivel ez utóbbinak malonészter-származékokkal történő reakciója lényegesen gyorsabb, azaz a kondenzáció sebességmeghatározó elemi lépésének aktiválási energiája sokkal kisebb, mint a stabilisabb 123 epimer esetében - a reakció sztereoszelektíven a 148 kondenzátumhoz vezet. A kondenzációt malondinitrillel végezve (trietyl-amin-acetát oldószerben, szobahőmérsékleten, foszfor-pentoxid jelenlétében^{*})

* A reakció megvalósítása nagy körülményt igényel, mivel a kondenzáció során több mellékreakció fellépésére is lehetőség nyílik. Egyrészt 148 szerkezetű olefinek könnyen oxidálódhatnak kiterjedt krófor rendszerrel rendelkező diénné, másrészt a reakcióban keletkező víz elhidrolizálhatja a kiinduló anyag, illetőleg a kondenzátum észtercsoportjait.

75 %-os termeléssel 148a-hoz, ciánecetsav-metilészterrel - lényegesen lassabb reakcióban - 55 %-os hozammal 148b-hez jutottunk.



Következő reakciólépésünket, a kondenzátumok exociklusos kettőskötésének telítését nátrium-[tetrahydrido-borát (III)]-tal valósítottuk meg.



Az oldallánc β -helyzete miatt a BH_4^\ominus anion a molekulát csak az ellenkező, α -oldalról képes támadni, így a kettőskötés telítése szelektíven és melléktermékmentesen - a 2-es és 3-as szubsztituenseket β - β (cisz) térállásban tartalmazó 149a és b származékokhoz vezet.

A térábrákból láthatjuk, hogy a 149a -hoz vezető redukcióban a kinolizidin-gyűrű 2-es aszimmetriacentruma sztereoszelektíven épül ki; azaz ez a vegyület is - a kiindulási 123 ketonnak megfelelően - két diasztereomer racemát elegye.

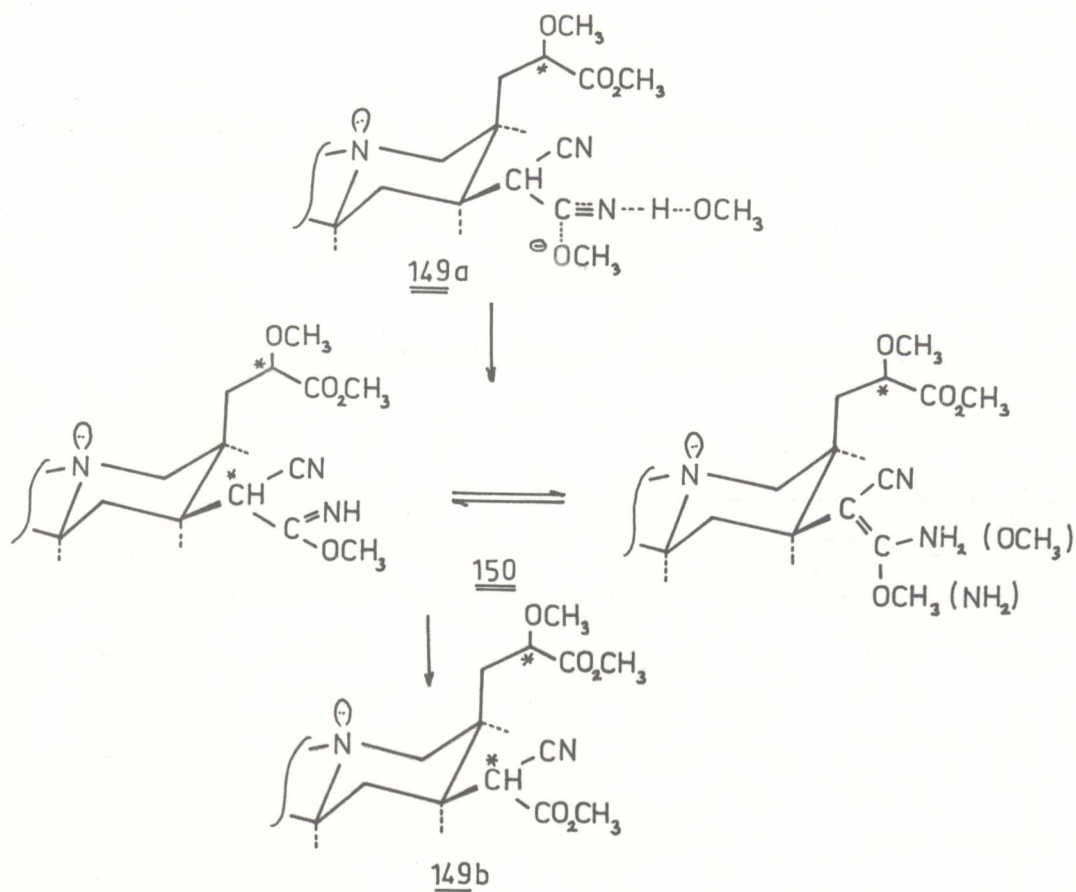
A 149b keletkezése során azonban a μ -szénatomon egy új aszimmetriacentrum is kialakul, s így újabb két - összesen négy - diasztereomer racemát képződésére nyílik lehetőség.

A kísérleti adatok - elsősorban a VRK-s tapasztalatok, és az ^1H -NMR szinképek - alátámasztják a fentiekben mondottakat mindenben; a kromatográfiás foltok, ill. az egyes NMR szinképjelek kettőzötten jelentkeznek, mutatván, hogy nem sztereoegységes anyagokkal dolgozunk.

Az új aszimmetriacentrum létrejötté a μ -szénatomon azonban a - szintézis egésze szempontjából - nem jelent problémát, mivel az E-gyűrű kialakítása előtt a 154 diészter előállításakor ez a királiscentrum megszűnik, és vegyületeink továbbra is csak két diasztereomer racemát formájában lesznek jelen.

Ennek megfelelően, csupán elméleti jellegű érdeklődésből állítottuk elő 150 imino-éter bázist, 149a báziskatalizált metanol addíciójával*. Mivel 150 μ -szénatomja is királis-

* A 150 vegyülettel analóg, de az α -helyzetében szubsztituálatlan propionsavészter oldalláncot tartalmazó dinitril érdekes kémiai reakcióit és oldatban mutatott imin-enamin tautomeriáját már korábban részletesen tanulmányoztuk^{129,130}.



centrum, és a vegyület imin-enamin tautomeriára hajlamos, így várhatóan oldatban négy diasztereomer imin-forma tart egyensúlyt négy diasztereomer enamin formával.

Az elméletileg lehetséges nyolc különböző 150 racemát elegye egy bonyolult egyensúlyi rendszer, melynek beható vizsgálata nehéz. A 60 MHz-es spektrométeren készült ¹H-NMR felvétel csupán az egyes rezonancia jelcsoportok burkológörbéit mutatja. 250 MHz-en^{*} azonban jól megkülönböztethetően jelentkezik a nyolc különböző sztereoizomer racemát négy imin-proton és négy enamin-NH₂ jele (lásd 6. táblázat).

* Köszönet a mérésekért a BRUCKNER cég munkatársainak, akik 1979-ben a CHINOIN Gyógyszergyárban tartott bemutatásuk alkalmával az anyag 250 MHz-es ¹H-NMR spektrumát felvették.

Az egyensúly helyzete, az egyes formák koncentrációja az oldószertől és a hőmérséklettől függ.

6. táblázat

150 tautomer rendszer jellegzetes $^1\text{H-NMR}$ adatai

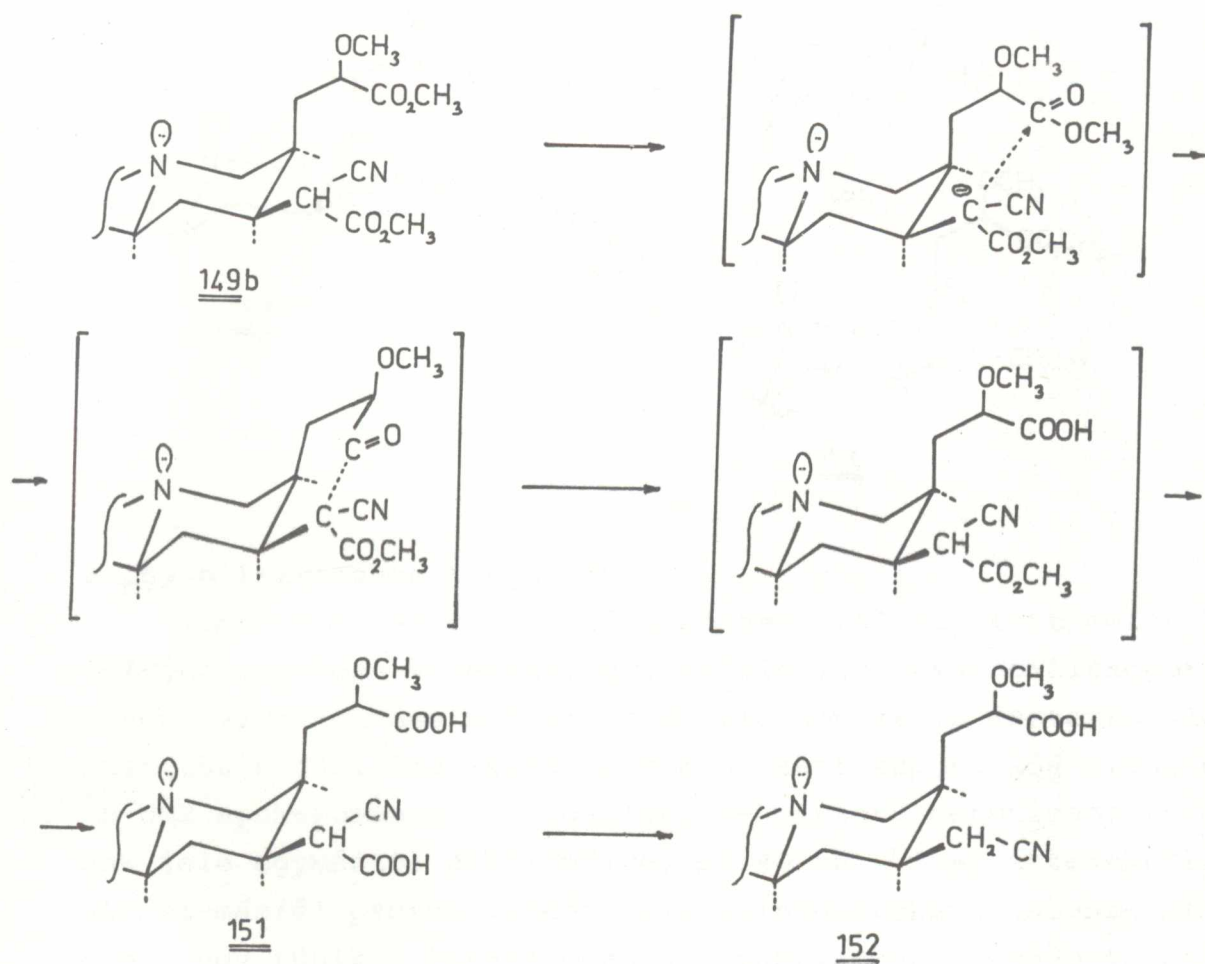
NH δ		$\pm 0,25$ H	NH ₂ δ		$\pm 1,5$ H
i ₁	5,87		e ₁	8,26	
i ₂	5,89		e ₂	8,31	
i ₃	6,11		e ₃	8,36	
i ₄	6,12		e ₄	8,38	

A 150 imino-éter - a hasonló jellegű vegyületek saját-ságainak megfelelően¹³¹ - indifferens oldószerben egy mól vízzel észterré alakítható, de az átalakulás savkatalízis nélkül csak igen lassan halad előre. A reakció jól kézben-tartható és annyira egyértelmű, hogy célszerűnek látszott 149b ciánészter-származék előállítását ezzel a módszerrel, 149a dinitrilből kiindulva elvégezni.

Az allojohimbánváz kialakításának következő lépése az E-gyűrű Dieckmann-kondenzációval történő bezárása. Ehhez azonban előbb a trifunkciós 149b egyik (metoxi-karbonil)-csoportjának szelektív eltávolítását kellett megoldanunk.

E célból 149b-t először lugos hidrolízisnek vetettük alá. A reakciót vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy ez olyan gyors, hogy már a szobahőmérsékleten történő oldás, majd az azt követő savas kicsapás időtartama alatt tökéletesen lejátszódik, miközben 149b mindkét észtercsoportja elhidro-

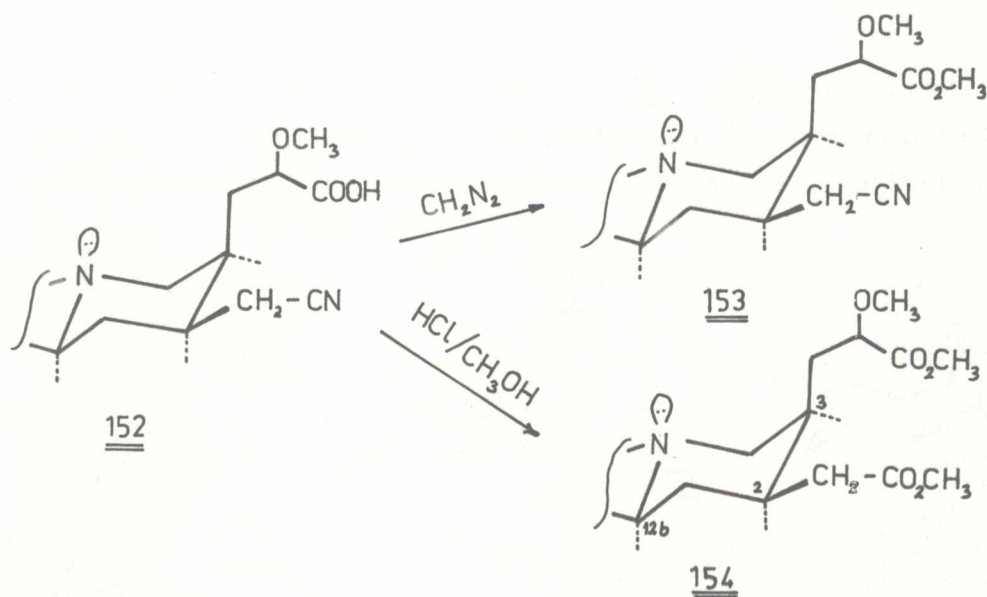
6. ábra :



lizál. Korábbi tapasztalataink¹⁰⁴ alapján ez utóbbi jelenséget a 6. ábrán látható képletsorral értelmezhetjük.

Az ábrából látható, hogy az oldallánc észtercsoportjának gyors hidrolizise intramolekuláris báziskatalízis, un. "szomszédcsoporthatás" fellépésével értelmezhető. A ciánészter részben lévő észtercsoport gyors hidrolizise pedig a nitrilcsoportnak az észterkarbonilra gyakorolt elektronvonzó hatásával magyarázható.

A **151** karbonsavat 120 °C-on dimetilformamidban dekarboxileztük, majd **152**-t kipreparálás nélkül diazometánnal észterezve



a 153 nitril-észtert nyertük.

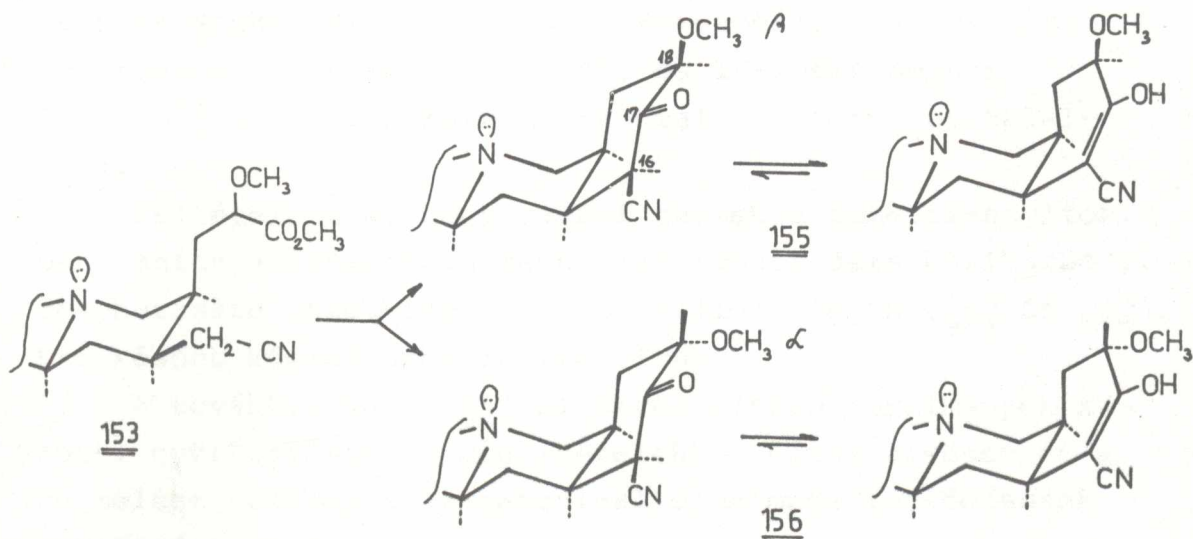
Amennyiben az észterezést sósavgázzal telített metanol jelenlétében végeztük, úgy az oldallánc karboxilcsoportjának észterezése mellett a nitrilcsoport is észterré alakult. Ez utóbbi átalakítás eredményeként kapott 154 diészter ^1H -NMR spektrumában az oldallánc α -helyzetű metoxicsoportjának jele egymástól elkülönülve, $\delta 3,40$ és $\delta 3,41$ értékeknél, másfél-másfél proton intenzitású szingulettként jelentkezik. Ebből úgy tűnik, - összhangban a korábbiakban elmondottakkal - hogy közvetlenül a gyűrűzárás előtt, továbbra is 1:1 arányú diasztereomer racemáttal állunk szemben.

Az előállított 153 és 154 származékok 2-es, 3-as és 12b-hidrogénjeinek térállása egyaránt cisz (allo), tehát a kívánt cél, az E gyűrűn megfelelően szubsztituált allojohimbánváz kialakítása ezen vegyületek Dieckmann-gyűrűzárásával már könnyen elérhető.

A 153 nitril-észter Dieckmann-kondenzációját dimetil-szulfoxidban, szublimált kálium-terc-butilat jelenlétében, szobahőfokon valósítottuk meg. A gyűrűzárás során a várakozásnak megfelelő spektroszkópai és kémiai tulajdonságokat mutató

pentaciklusos johimbánszármazékok (155, 156) keletkeztek.

Az IR-szinkép szerint a termékelegy dominánsan enol-formát tartalmazó keto-enol tautomeriát mutat, melyre a



spektrumban megfigyelhető 2260 cm^{-1} -es kis intenzitású, és 2210 cm^{-1} -es konjugált helyzetre utaló intenzív nitril abszorpció szolgáltat információt.

A ketonitril-elegy ^1H -NMR szinképében a 18-as metoxi-protonok kettőzötten jelennek meg ($\delta 3,37$ és $\delta 3,45$ -nél). Ennek oka, vagy a metoxicsoport két lehetséges térállása, vagy pedig az, hogy oldatban a keto-enol egyensúly révén keletkező két tautomerben a metoxi-protonok abszorpciójának helye kismértékben eltér egymástól. Mivel a 153 gyűrűzárásakor kapott termék ^1H -NMR szinképe nem volt eléggé informatív, bizonyító erejű következtetéseket belőle nem lehetett levonni. A felvetett problémát az analóg 154 diészter gyűrűzárásakor azonban sikerült megoldanunk.

A 154 diészter ciklizációját először a 153 nitrilészter hasonló reakciójának analógiájára kívántuk megvalósítani.

A Dieckmann-kondenzációt abs. dimetil-szulfoxidban, kálium-terc-butilát jelenlétében végezve két termékhez jutottunk. Az egyik egy erősen enolizáló anyag volt, melynek spektroszkópiai adatai β -ketoészter szerkezetre utaltak. A másik nem enolizált, és IR-spektrumában 1720 cm^{-1} -nél keton-karbonilra utaló abszorpciót találtunk.

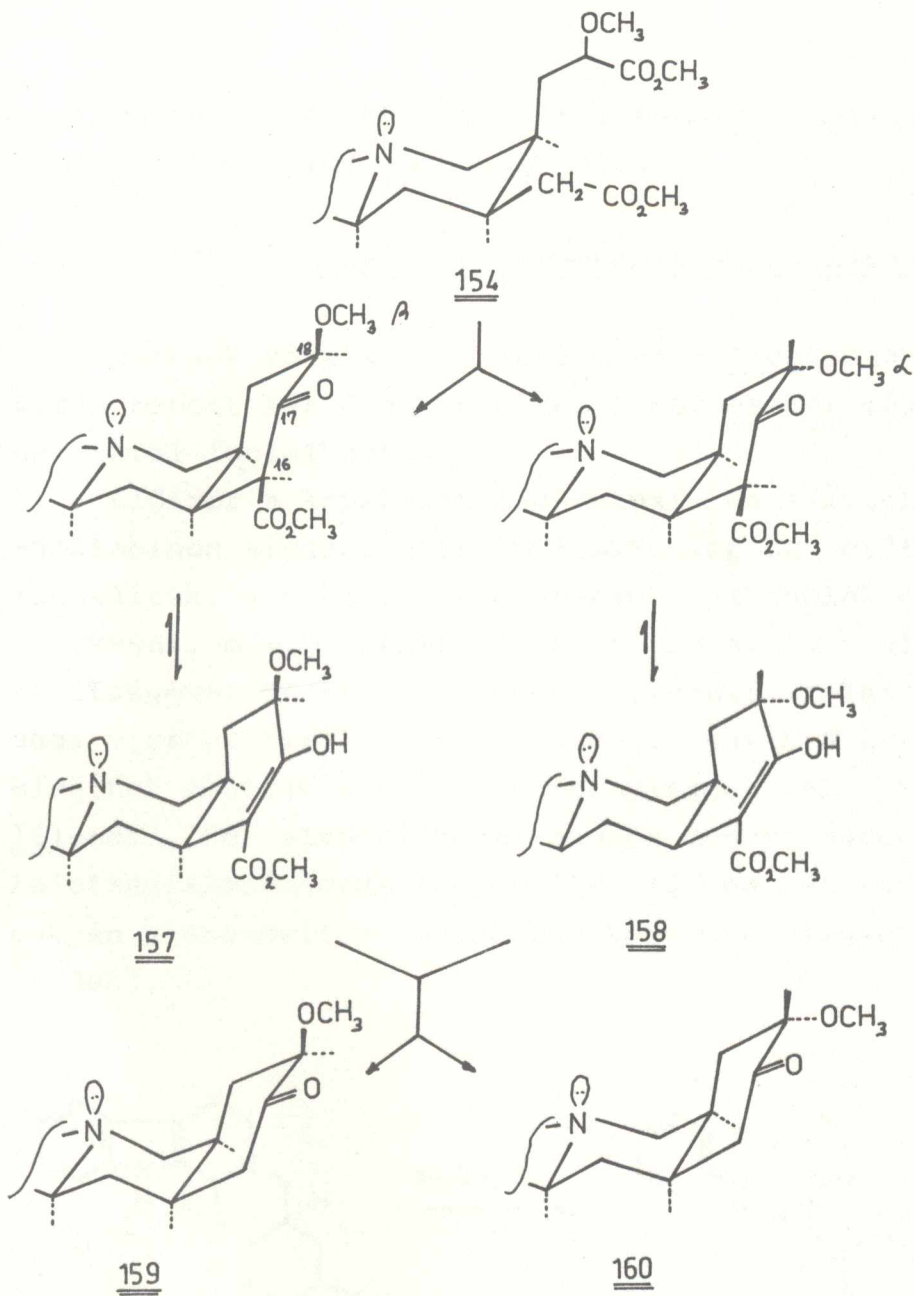
Feltételeztük, hogy utóbbi termék a dimetil-szulfoxidban, anion jelenlétében végbemenő ismert dezalkoxikarbonilezés hatására keletkező 18-metoxi-allojohimbon (159 és 160). Ezt később kémiai uton is igazoltuk.

A továbbiakban a 154 diészter eltérő körülmények közötti gyűrűzárását is megkíséreltük. Célunk elsősorban a termelést csökkentő 18-metoxi-allojohimbon képződésének elkerülése volt.

A gyűrűzárás reakciókörülményeit vizsgálva a kálium-terc-butiláttal benzolban megvalósított reakció bizonyult a legsikeresebbnek, így melléktermékmentesen és jó eredménnyel jutottunk a kívánt pentaciklusos β -ketoészterekhez (157, 158), melyeket sem kristályosítással, sem kromatográfiás uton nem sikerült elválasztanunk. Ezért további kísérleteinkben a két β -ketoészter (157 + 158) elegyét tanulmányoztuk.

A gyűrűzárás végtermékét spektroszkópiai módszerekkel vizsgálva érdekes következtetéseket lehetett levonni. Az IR-szinkép szerint a termék A_t -konformációju allojohimbánvázat tartalmaz, keto-enol tautomeriát mutat, dominánsan az enol formával.

Az ^1H -NMR-szinképben az észter metoxicsoportjának protonjai $\delta 3,37$, $3,52$, $3,58$, $3,62$ -nél jelennek meg különböző intenzitású szingulettek formájában.



A C_{18} -as metoxicsoport szintén négy rezonanciajelet ad ($\delta_{3,29}$, $3,44$, $3,47$, $3,52$), és az enolos hidroxil jele is megkettőződik ($\delta_{12,7}$ $12,8$).

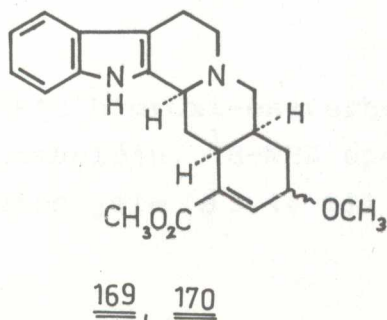
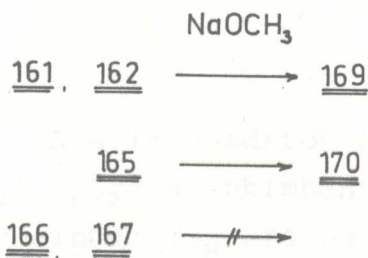
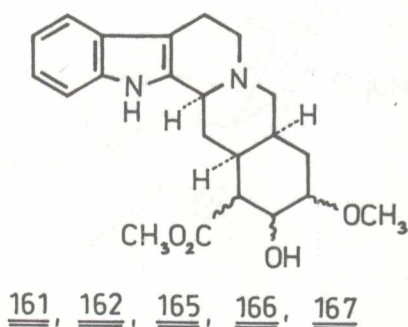
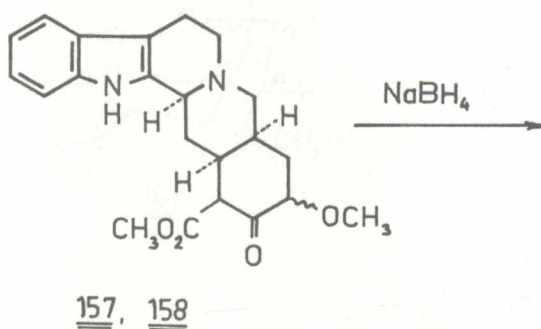
A jelenség magyarázata az, hogy gyűrűzárás során a 18-as metoxicsoport két különböző, α - és β -térállásban alakul ki, s ezen túlmenően mindkét - csupán a metoxicsoport

konfigurációjában különböző - β -ketoészter, oldatban keto-enol tautomer formában van jelen.

2.4.2. Az E gyűrű sztereokémiájának vizsgálata

Munkánk következő szakaszában a Dieckmann-gyűrűzárás során kapott két diasztereomer β -ketoészter részletes vizsgálatával foglalkoztunk.

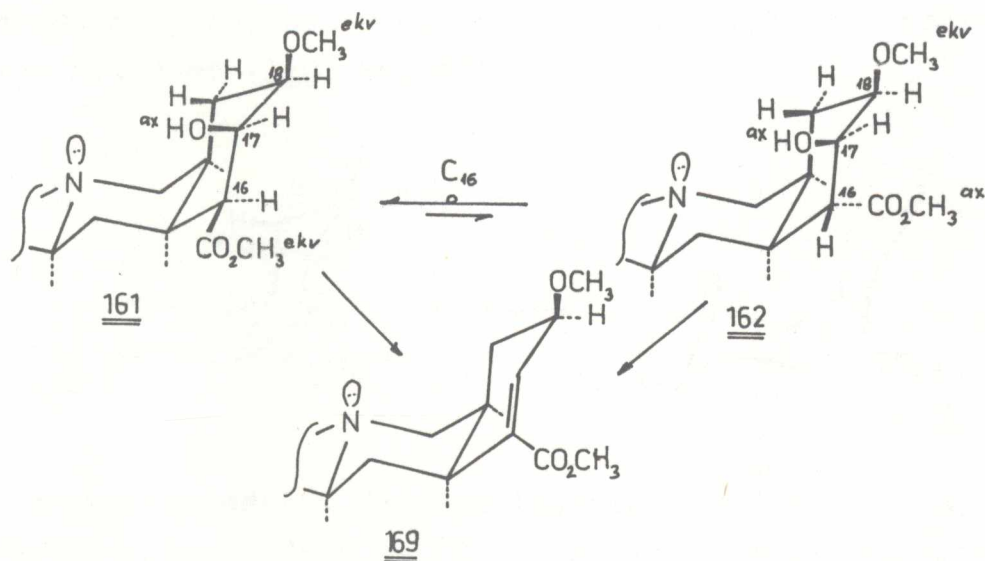
Először a képződött 18 α -metoxi- és β -metoxi-allo-johimbinon elegyet nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal redukáltuk. A reakció eredményeként alkoholok elegyéhez jutottunk, melyből ismételt kromatográfiás elválasztások segítségével öt diasztereomert sikerült izolálnunk. Mennyiségi viszonyaikra jellemző, hogy az egyik a nyers reakcióelegynek mintegy a kb. fele mennyiségét teszi ki (nevezzük 161-nek), két alkohol közel azonos mennyiségben (kb. 20 %-ban) keletkezik (számjelük legyen 162, 165) és két további epimer csupán alárendelt mennyiségben képződik (legyenek 166, 167 jelűek).



Az alkoholok IR- és tömegspektrumai arra utaltak, hogy sztereoizomereket nyertünk, melyek pontos térszerkezetét azonban csak összehangolt kémiai és spektroszkópiai módszerekkel sikerült meghatároznunk.

Elsőként azt vizsgáltuk, hogyan viselkednek az epimer alkoholok 2N nátrium-metilátban szobahőmérsékleten, illetve huzamosabb ideig történő forralás hatására.

Megállapítottuk, hogy a legnagyobb mennyiségben képződött 161 alkohol már szobahőmérsékleten is egyensúlyi mértékben átalakul a redukció során kb. 20 %-ban keletkező 162 alkohollá – azaz 161 és 162 C_{16} -epimerek. Ezt a feltevezésünket bizonyítja az is, hogy a 2N nátrium-metilátos forralással kiváltott vízvesztéskor mindkettőből azonos telítetlen vegyület (169) jön létre, tehát a szóbanforgó alkoholok csak a C_{16} aszimmetriacentrum konfigurációjában térhetnek el egymástól.



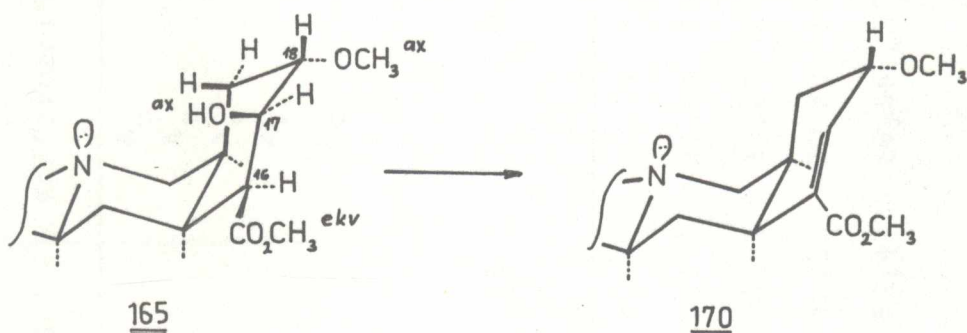
A szinképadatok szerint mindkét hidroxí-észterben (161, 162) a johimbánváz A_t konformációja. 1H -NMR spektrumaikban C_{18} -protonjuk abszorpciós jele ($\delta 3,44$ ill.

$\delta 3,51$) kvartettként hasad egy erős (12Hz) axiális-axiális, és egy gyengébb (3Hz) axiális-ekvatoriális kölcsönhatásra utaló csatolási állandóval. Ebből következik, hogy mindkettő stabil konformerjében (A_t) a C_{18} -hidrogén axiális - azaz α -térállású (lásd 7. táblázat).

Mivel szinképükben a C_{17} -proton 4,50 ill. 4,32 ppm értékeknél jelentkezik a hidrogén ekvatoriális térállására utalva, következik, hogy 161 és 162 C_{17} -hidroxil szubsztituense β (axiális) helyzetű. Ez a megállapítás összhangban van a vegyületek korábban tapasztalt eliminációs készségével.

161 ill. 162 (metoxi-karbonil)-csoportjának α ill. β hozzárendelése a ^{13}C -NMR szinképek (lásd 6. táblázat), és a C_{16} -epimerizációs kísérletek alapján történt. Mindkét alkoholból 2N nátrium-metilátban, szobahőmérsékleten azonos - [161] : [162] 3:1 - egyensúlyi összetételű epimerelegy alakul ki.

A redukció során kb. 20 %-ban képződő harmadik főtermék (165) 2N nátrium-metilátban nem epimerizálható és eliminációs reakciójában pedig egy, az előbbitől eltérő telítetlen vegyület (170) képződik.



A spektrumadatok szerint 165-ben a johimbánváz A_t konformációja, és a 17-es és 18-as szubsztituensek egyaránt axiális térállásúak (1H -NMR; C_{17} -H $\delta 4,26$, C_{18} -H $\delta 3,48$) (lásd 7. táblázat). Ebből következik, hogy a 17-es hidroxil β -,

Sztereoizomer 18-metoxi-allojohimbinek főbb ¹H-NMR és ¹³C-NMR adatai

¹H-NMR adatok

Vegyület	Konformáció	C ₁₇ -H		C ₁₈ -H	
		hidrogén térállása	kém.elt.	hidrogén térállása	kém.elt.
<u>161</u>	A _t	α-ekv	4,50	α-ax	3,44
<u>162</u>	A _t	α-ekv	4,32	α-ax	3,51
<u>165</u>	A _t	α-ekv	4,26	β-ekv	3,48
<u>166</u>	A _t	β-ax	3,87	β-ekv	3,52
<u>167</u>	A _{C2}	β-ekv	4,50	β-ax	3,53

¹³C-NMR adatok

Vegyületek	Konf.	C-3	C-6	C-21	C-16		C-17	C-18	
					szubsz. téráll.	kém.elt.		szubsz. téráll.	kém.elt.
<u>161</u>	A _t	60,90	21,74	60,90	β-ekv	48,47	β-ax	β-ekv	80,77
<u>162</u>	A _t	60,75	21,54	60,75	α-ax	50,25	β-ax	β-ekv	78,69
<u>165</u>	A _t	60,91	21,67	60,91	β-ekv	45,15	β-ax	α-ax	79,29
<u>166</u>	A _t	59,16	20,82	59,41	β-ekv	46,53	α-ekv	α-ax	79,65
<u>167</u>	A _{C2}	51,47	16,59	53,51	α-ekv	50,88	α-ax	α-ekv	78,25

OCH₃
kém.elt.

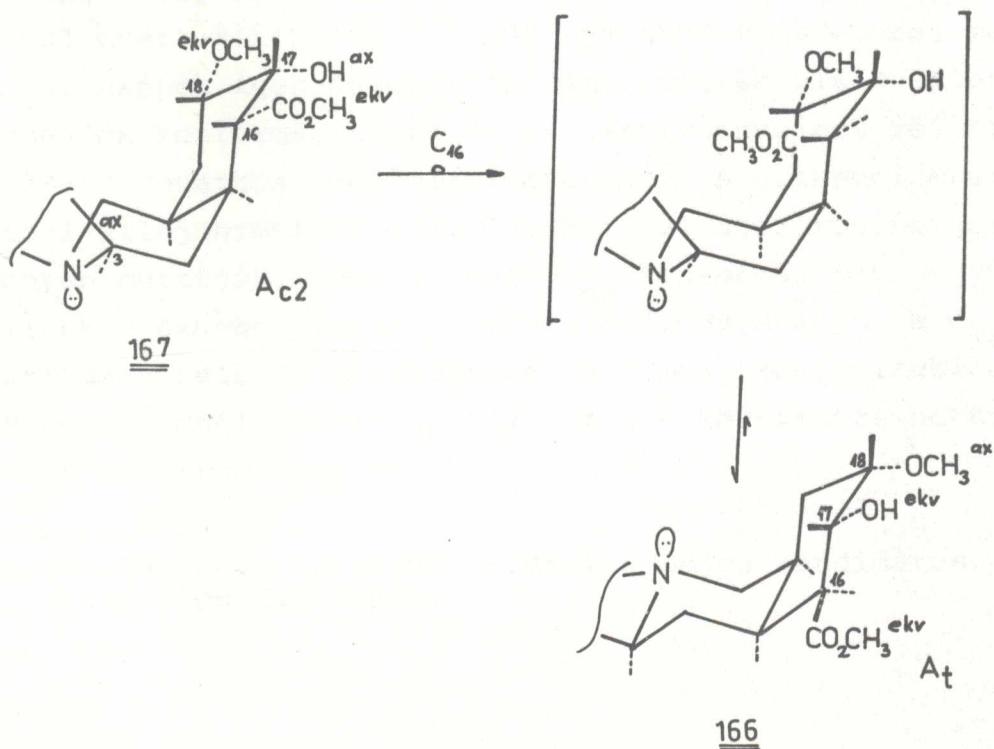
a 18-as metoxicsoport pedig α -térállásu, magyarázva ezáltal a könnyen végrehajtható vizeliminációt, mely 18 α -metoxi-apo-allo-johimbinhoz(170) vezetett.

A (metoxi-karbonil)-csoport β -térállását bizonyítja az is, hogy ez a királiscentrum szokásos körülmények között nem epimerizálható - tehát az észtercsoport a termodinamikailag stabil ekvatoriális helyzetben foglal helyet.

A két alárendelt mennyiségben képződő alkoholt (166, 167) vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy szobahőmérsékleten 2N-nátrium-metilátban az egyik epimerizálható a másikra (167 \rightarrow 166), tehát ez a két alkohol is C₁₆-epimerje egymásnak. Ez az epimerizáció azonban - érdekes módon - nem reverzibilis.

Eliminációt pedig még 20 órás reflux sem eredményezett, 166 változatlanul maradt a reakció során, míg 167 teljes egészében 166-tá epimerizálódott.

A szinképadatok szerint a könnyen epimerizálható 167 hidroxí-észter johimbánváza döntő mértékben A_{c2}, ugyanakkor C₁₆-epimerje (166) A_t konformációju.



Az A_t konformációju vegyületben (166) a 17-es hidroxil-csoport ekvatoriális - azaz α -térállású, ($^1\text{H-NMR}$ $C_{17}\text{-H}$ δ 3,87 lásd 7. táblázat). Érthető tehát az elimináció elmaradása, mivel annak sztereoelektronikus feltételei nem teljesülnek.

166 alkohol metoxi-szubsztituensének térállását a 18-as hidrogén NMR jelének felhasadásából állapítottuk meg. Az erős axiális-axiális kölcsönhatásra utaló nagy kapcsolási állandó hiánya, a tripllett jelleg a $C_{18}\text{-H}$ ekvatoriális állására utal. A 167 hidroxil-észterben a 17-es hidroxil- és a 18-as metoxi-csoport relatív térhelyzete - 166 hasonló szubsztituenseivel megegyezően - α, α , azonban térállásuk az A_{C_2} konformációnak megfelelően $C_{17}\text{-OH}$ axiális, $C_{18}\text{-OCH}_3$ ekvatoriális (lásd 7. táblázat).

Az elimináció elmaradása pedig 167 gyors C_{16} -epimerizációjával magyarázható, mellyel egyidejű a johimbánváz A_t konformációba történő átbillenése, és így a $C_{17}\text{-OH}$ ekvatoriális térállásba kerülése.

A (metoxi-karbonil)-csoport relatív térhelyzetét a C_{16} -ot érintő irreverzibilis epimerizációja alapján a 166 alkoholban β -nak, míg a 167 epimerben α -nak állapítottuk meg.

A 18β - ill 18α -metoxi-allojohimbinonból (157, 158) redukcióval nyert alkoholok $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumát is elkészítettük*.

A szinképek igen meggyőzően támasztották alá a szóbanforgó alkoholok konformációjára és szubsztituenseinek relatív térállására vonatkozó megállapításainkat. A sztereoizomer 18-metoxi-allojohimbinek C-3, C-6 és C-21 abszorpciós jelei érzékenyen mutatják, hogy A_t vagy A_{C_2} konformációju vegyületekkel állunk-e szemben (lásd 7. táblázat). Ugyanakkor a C_{16} -szubsztituens relatív térállására is - mely közvetlenül az $^1\text{H-NMR}$ spektrumból nem állapítható meg - következtethetünk a $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum alapján.

* Kiértékelésükért köszönet Dr. Radics Lajos kandidátusnak és Dr. Baitz-Gács Eszternek.

A redukció során nyert alkoholok térszerkezetének tisztázása után visszatértünk a Dieckmann-kondenzáció mélyrehatóbb vizsgálatához.

Kiváncsiak voltunk, hogy az eredetileg diasztereomer racemát párt alkotó 154 diészter gyűrűzárása tulajdonképpen hogyan megy végbe, egy adott diasztereomerből egyetlen ketoészter képződik-e, történik-e változás a metoxi-szubsztituens hordozó szénatom konfigurációjában, illetőleg milyen kapcsolat van a két β -ketoészter között és vajon átalakíthatók-e egymásba?

Mindezen kérdések megoldásához mindenekelőtt 154 diasztereomer diészterek elkülönítését kellett megoldanunk. Az elválasztás leginkább ebben a fázisban látszott célszerűnek, mivel belőlük a Dieckmann-kondenzáció már közvetlenül elvégezhető, és így elkerüljük azt a veszélyt is, hogy egy korábbi lépésben történő elválasztás sztereoegységes diasztereomerjei a többlépéses reakció során esetleg ismét epimerizálódnak.

A 154 diasztereomerek elválasztását kromatográfiás uton kíséreltük meg. Több eredménytelen próbálkozás után végül sikerült olyan oldószer elegyet találnunk, melyben az eredetileg kromatográfiásan egységesnek mutató 154 két, kb. egyenlő nagyságu foltta vált szét. Az eredményes elválasztás után kapott diasztereomerek tisztaságát, műszeres vizsgálattal, a következőképpen igazoltuk.

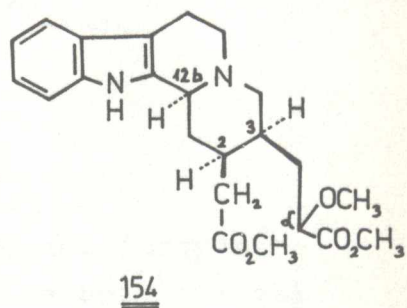
Korábban már említettük, hogy a kiindulási anyagaink közül már a 128 glutárészter-származék is, továbbá a belőle leszármaztatott összes közti termék a 123 tetraciklusos ketontól a 154 diészterig egyaránt két diasztereomer racemát elegyei. Az egyetlen fizikai módszer, mellyel ezt a jelenséget ki lehetett mutatni az ^1H -NMR spektroszkópia volt, mivel a szinképekben az egyes jelek és jelcsoportok kettőzötten jelentkeznek.

Annak igazolására, hogy ténylegesen diasztereomereket választottunk el, először a kapott^{*} - a továbbiakban R(S)-154 és S(R)-154 jelű - diasztereomerek azonos koncentrációban külön-külön felvett ¹H-NMR szinképét készítettük el. A két felvétel majdnem tökéletesen azonos volt, és a jellemző abszorpciók kémiai eltolódásértékei a mérési pontosságon belül megegyeztek. A két önálló felvétel után a mintákat egyesítettük, majd az elegy spektrumát vettük fel. Utóbbiban a két diasztereomer metoxicsoportjainak protonjai már jól megkülönböztethető értékeken jelentkeztek, a szétválasztást megelőző állapottal megegyezően.

* A 154 diészter indolo[2,3-a]kinolizin gyűrűrendszerének aszimmetriacentrumaihoz kapcsolódó hidrogének 2 α , 3 α , 12b α térállásuak. Ugyanezt a relatív konfigurációt Cahn Ingold és Prelog konvenciója szerint is megadhatjuk az alábbiak szerint.

Aszimmetriacentrum	2	3	12b	138
	R(S)	S(R)	S(R)	

Mégpedig úgy, hogy a rajzon feltüntetett antipód aszimmetriacentrumainak konfiguráció jelöléseit előre írjuk, a megfelelő tükörképi párét pedig zárójelbe. Az együttes jelölés mutatja, hogy racemátról van szó.



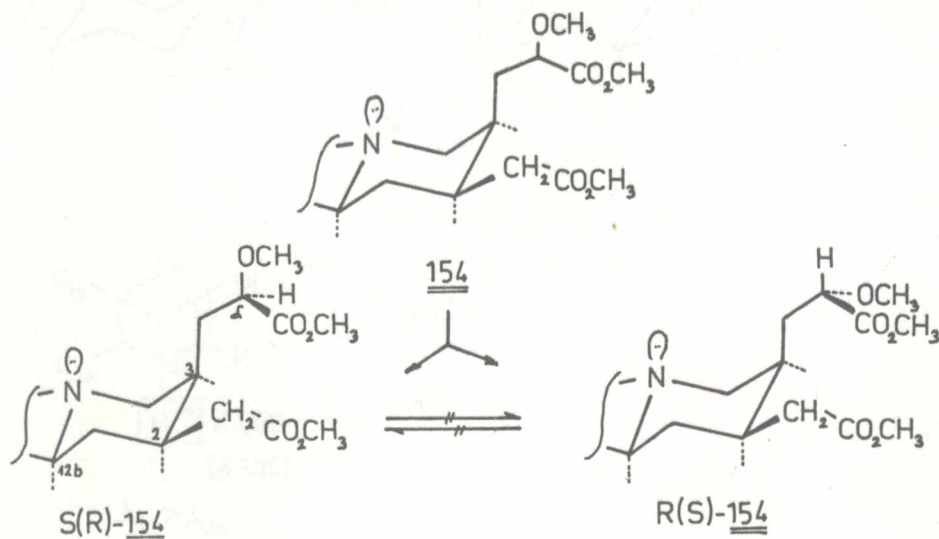
154 oldalláncának kiralitáscentrumát ugyanígy jelölve;

Aszimmetriacentrum	2	3	12b	α	jelölés
	R(S)	S(R)	S(R)	R(S)	R(S)- <u>154</u>
	R(S)	S(R)	S(R)	S(R)	S(R)- <u>154</u>

a két diasztereomer racemát diészter megkülönböztetésére a továbbiakban az oldallánc aszimmetriacentrum szerinti R(S)-154 és S(R)-154 rövidített jelölésmódot vezetjük be.

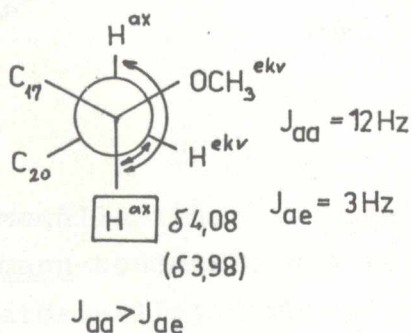
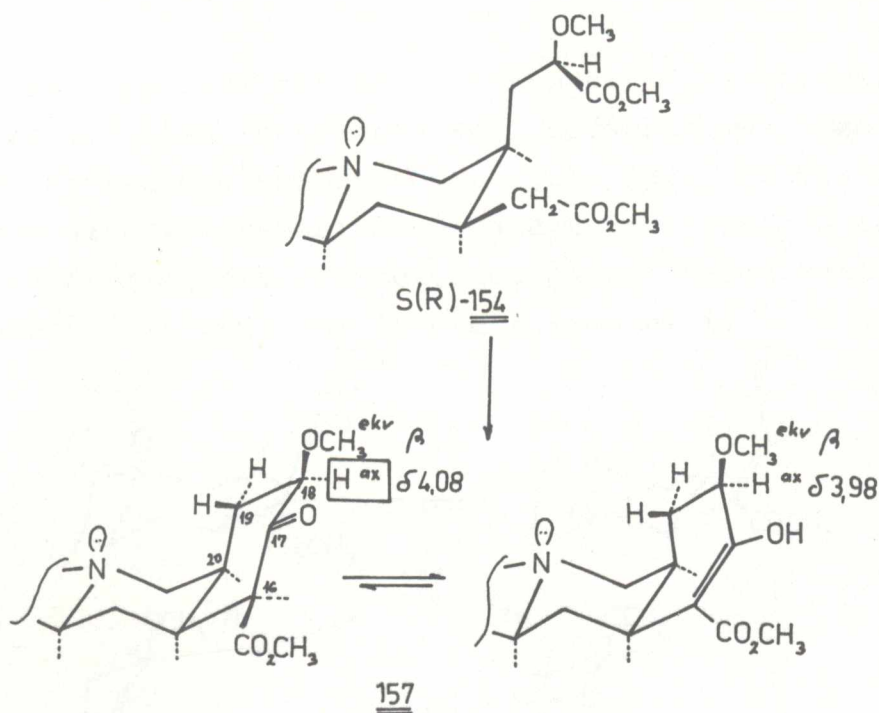
Ugyanilyen jelkettőződést tapasztaltunk a többi abszorpciónál is, pl. az észter-metoxi protonok esetén is. A fentiek alapján megállapíthattuk, hogy a 154 diészter esetében a két diasztereomer szétválasztása sikerrel járt.

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogyan viselkedik a két izolált diasztereomer R(S)-154, S(R)-154 2N nátrium-metilátban szobahőfokon, illetve 50 °C-on. Inverziót nem tapasztaltunk, eszerint az adott körülmények között a diasztereomerek bázikus epimerizációval nem alakíthatók át egymássá. Így lehetőségünk nyílt arra, hogy az R(S)-154 és az S(R)-154 viselkedését a gyűrűzárás körülményei között külön-külön is megvizsgáljuk.



A gyűrűzárást kálium-terc-butiláttal, benzol forrpontján végezve S(R)-154 diészterből egységes termékhez, a közel 40 %-ban enolizáló 157 β -ketoészterhez jutottunk. Az enolizáció mértékére, valamint a 18-metoxi szubsztituens térállására vonatkozóan a ^1H -NMR szinkép nyújtott alapvető információt. Ez utóbbi egyértelműen β -nak bizonyult (lásd 7. ábra) azaz S(R)-154 egységesen 18 β -metoxi-allojohimbinonhoz (157) vezetett.

7. ábra: 18 β -metoxi-allojohimbinon(157) előállítás

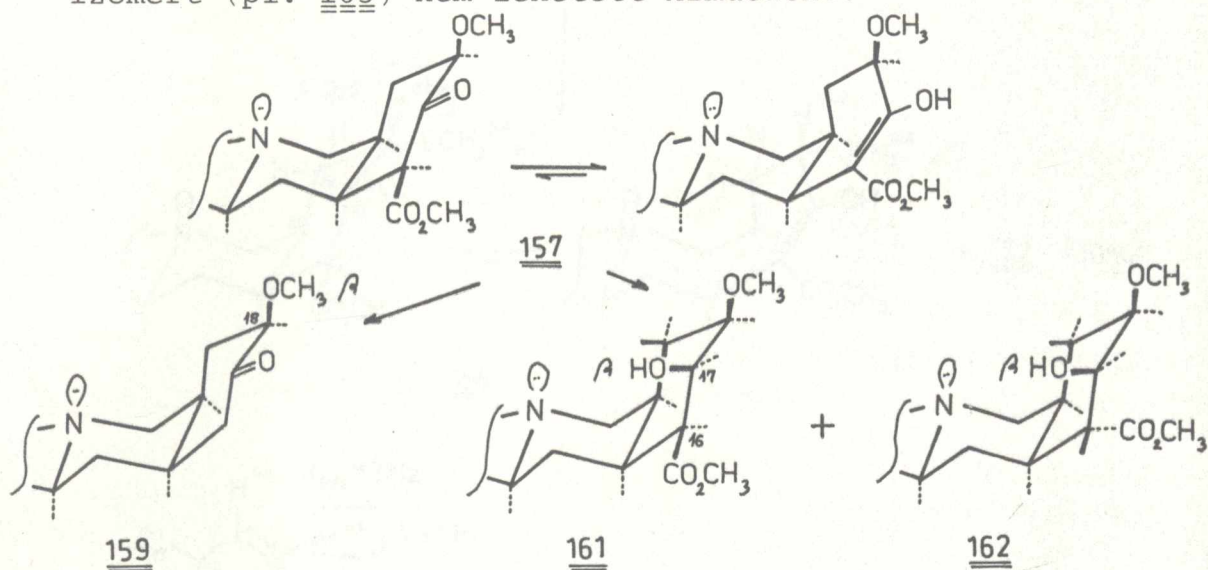


157 ^1H -NMR adatai

	CO_2CH_3	OCH_3	$\text{C}_{18}\text{-H}$	OH	tautomer hányad
keto-forma A_t	3,52	3,44	4,08	-	0,6
enol-forma A_t	3,37	3,29	3,98	12,8	0,4

Az epimermentes 18 β -metoxi-allojohimbinon(157) 18-as aszimmetriacentrumának jelzett konfigurációját kémiai reakciókkal is igazoltuk. Így egyrészt 157 savas közegben végzett hidrolízis és dekarboxilezése 18 β -metoxi-allojohimbinhoz vezetett(159),

másrészt nátrium[tetrahidrido-borát(III)]-tal viszonylag gyors lefutású reakcióban két, korábban már bizonyított térszerkezetű alkoholt adott (161, 162), melyek 17-es és 18-as szubsztituenseiket egyaránt β -helyzetben tartalmazzák. A reakcióelegyből 18 α -metoxicsoportot tartalmazó sztereoizomert (pl. 165) nem lehetett kimutatni.

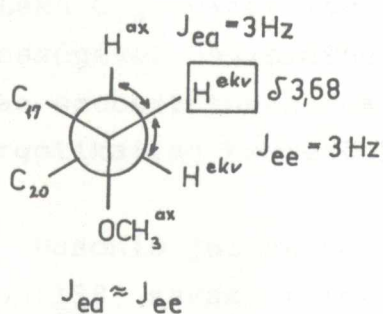
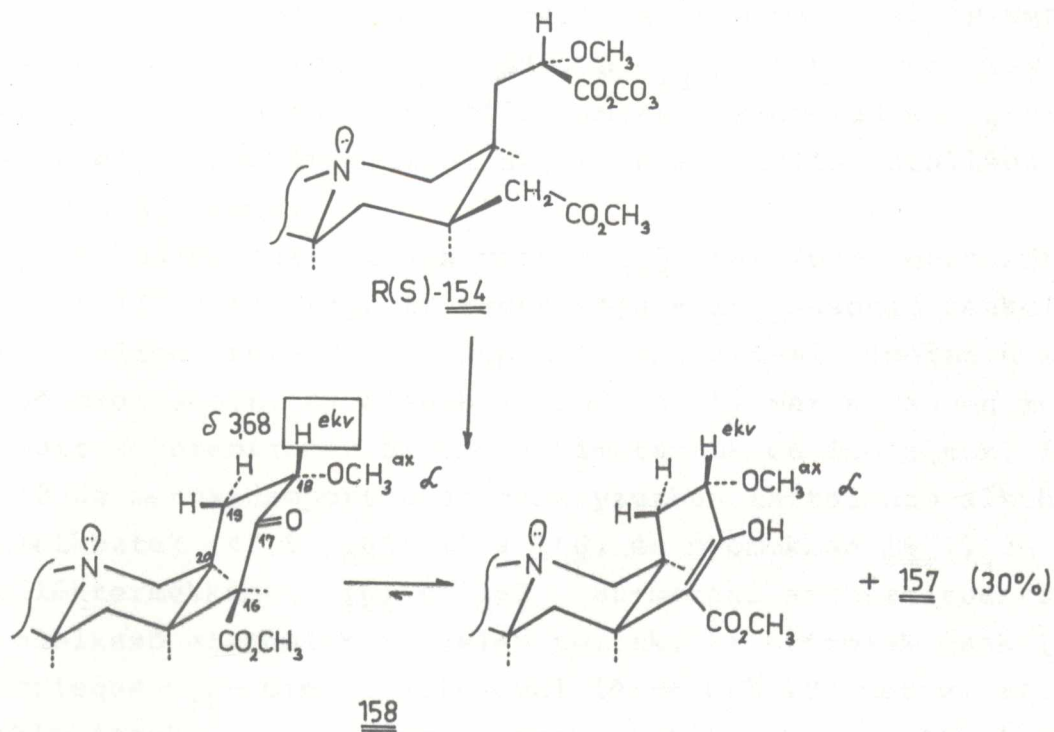


Megállapíthatjuk tehát, hogy az S(R)-154 diészter Dieckmann-kondenzációja regioszelektív és egységesen 18 β -metoxi-allojohimbinont(157) ad, azaz a reakció és a preparálás kontrollált körülményei között a metoxicsoportot viselő aszimmetriacentrum nem epimerizálódik. 157 fémhidrides redukcióját ugyanakkor sztereoszelektívnek tekinthetjük, mivel csak 17 β -hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholokhoz (161, 162) vezet.

Az R(S)-154 diészter hasonló körülmények között elvégzett gyűrűzárásaiban nem kaptunk egységes terméket, a mintegy 70 % 18 α -metoxi-allojohimbinon(158) mellett 30 % 18 β -metoxi-allojohimbinon (157) is keletkezett.

Epimermentes 18 α -metoxi-allojohimbinont (158) csak preparatív vékonyrétegekromatográfia segítségével tudtuk előállítani.

8. ábra: 18 α -metoxi-allojohimbinon (158) előállítása



158 $^1\text{H-NMR}$ adatai

	CO_2CH_3	OCH_3	$\text{C}_{18}\text{-H}$	OH	tautomer hányad
keto forma A_t	3,62	3,52	-	-	0,2
enol-forma A_t	3,58	3,47	3,68	12,7	0,8

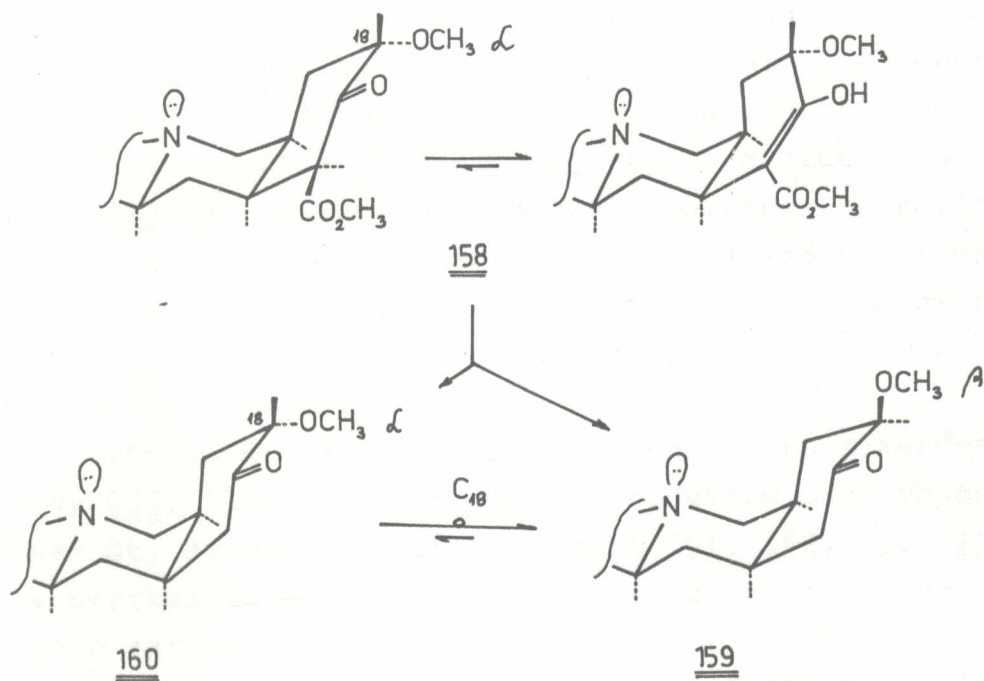
Megfigyeltük, hogy 158 oldatban mintegy 80 %-ban enol-formában van jelen - azaz enolizációs hajlama nagyobb mint C_{18} -epimerjéé.

A 18-metoxi szubsztituens α -térállását a vegyület $^1\text{H-NMR}$ szinképe egyértelműen igazolja, a C_{18} -proton csupán kis kapcsolási állandóju csatolást mutat a szomszédos C_{19} -hidrogénekkel, bizonyítva ezzel saját ekvatoriális térállását (lásd a 8. ábrán).

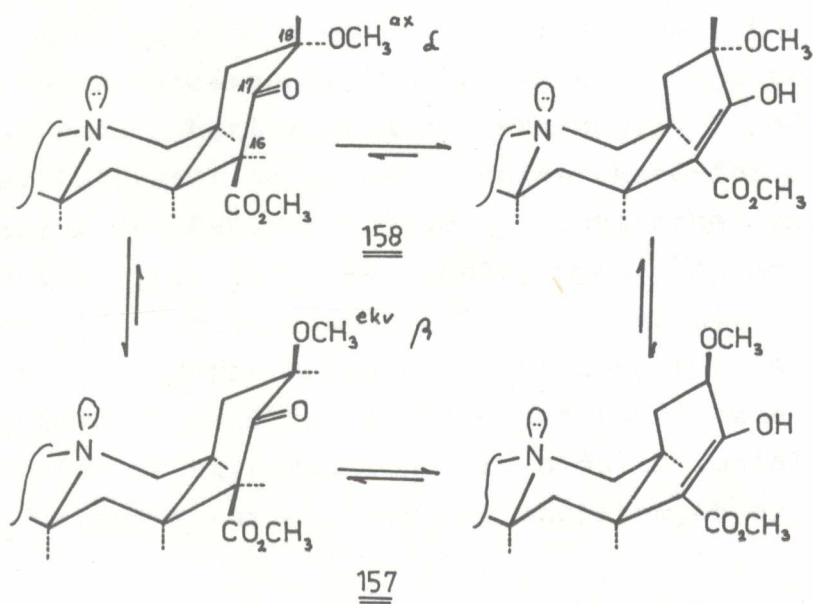
A 18 α -metoxi-allojohimbinon(158) nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal végzett redukciója - 157 hasonló reakciójával ellentétben - nem csupán 18 α -metoxi-allojohimbin származékokat adott. Az elegyből, mind az öt, már korábban megismert sztereoizomer alkoholt kimutattuk és izoláltuk: főként a 18-as metoxicsoportjukat α -helyzetben tartalmazó alkoholok keletkeztek (47 % 165, 15 % 166, és nyomokban 167), de melléktermékként a 161 és 162 18 β -metoxi szubsztituenssel rendelkező alkoholok is jelen voltak. Ez utóbbiak csak 158 részleges C_{18} -epimerizációjával létrejövő 18 β -metoxi-allojohimbinonból(157) származhatnak, tehát a redukciót bizonyos mértékű C_{18} -epimerizáció kíséri, melynek sebessége a redukció sebességével összemérhető. Az epimerizáció hajtóereje 158 18-as szubsztituensének a kedvezőtlen axiális térállásból az energetikailag kedvezőbb ekvatoriálisba (157) történő átmenetele.

Hasonló jelenséget tapasztaltunk a 18 α -metoxi-allojohimbinon(158) savas, illetve lúgos hidrolízise és dekarboxilezése során is. A reakció főterméke mindkét esetben a 18 β -metoxi-allojohimbon(159) volt, 18 α -metoxi-származékot (160) csupán 5-10 %-ban kaptunk.

A 18-metoxi-allojohimbonok (159 és 160) C_{18} -epimerizációs készségét külön kísérletsorozatban is tanulmányotuk. Megállapítottuk, hogy 159 és 160 között úgy a nátrium-metilátot, mint hidrogén-kloridot tartalmazó metanolban történő forralás hatására C_{18} -epimerizációs egyensúly alakul ki, mely döntően a 159 irányába van eltolva.



A 157 és 158 β -ketoészterek C_{18} -epimerizációját vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a 18 α (axiális) metoxicsoportot tartalmazó 158 már 0,5 N nátrium-metilátban szobahőmérsék-



leten, 2 órai állás után mintegy 20 %-ban a 18-as epimer-jévé (157) alakul át. Két nap elteltével az egyensúlyi elegyben 7:3 arányban a 18 β -metoxi-allojohimbinon(157) kerül tulsulyba a kiinduló 158 β -ketoészterrel szemben.

157-ből ugyanakkor - hasonló körülmények között - az egyensúly eredményeként kb. 25-30 % 158 keletkezik - tehát az egyensúly valóban a termodinamikailag stabili-sabb 157 (18 β -metoxicsoport) irányában tolódik el.

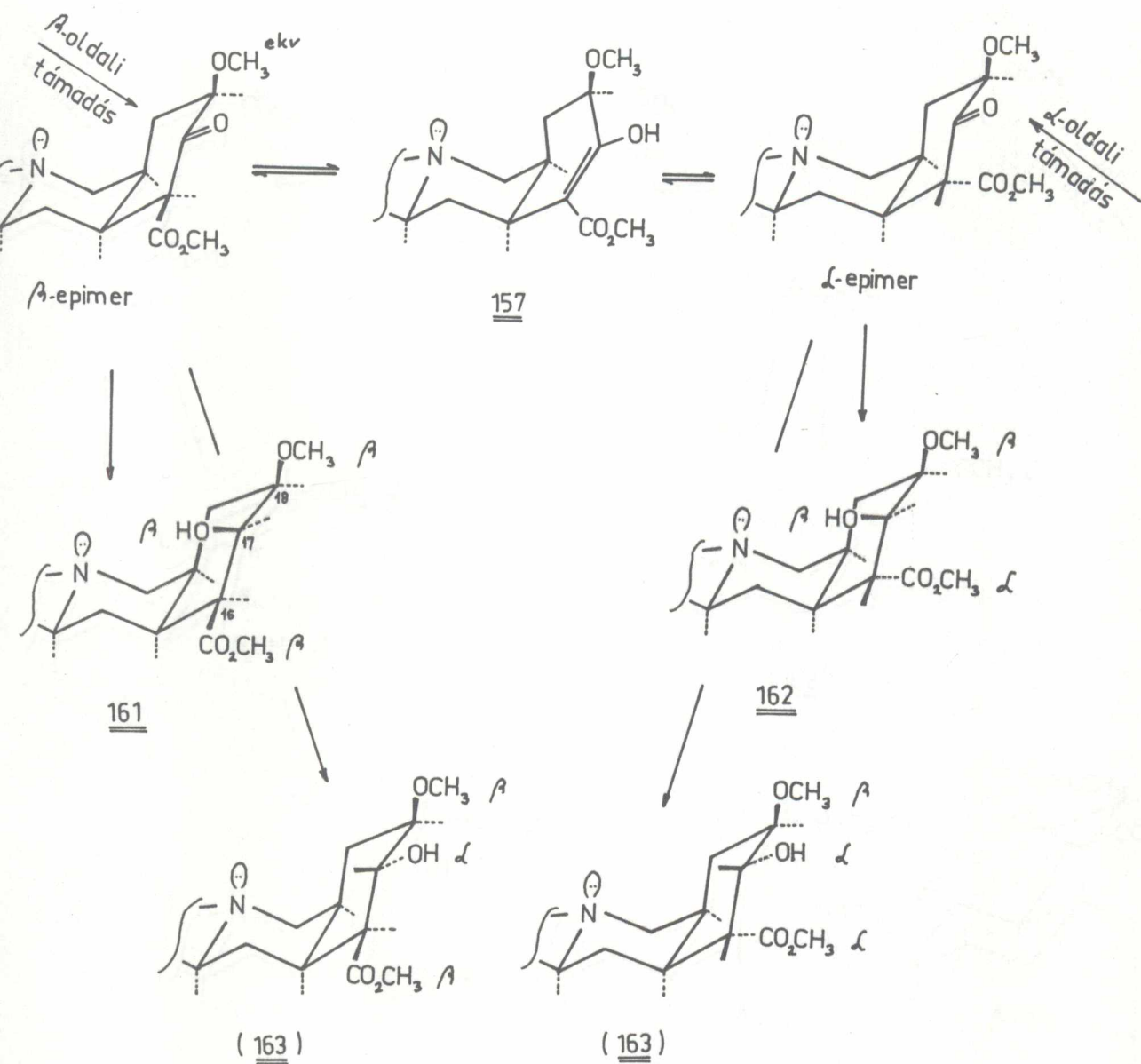
Végezetül választ kellett adnunk arra a kérdésre, hogy 157, ill. 158 fémhidrides redukciójakor vajon miért csak öt, és miért éppen a jelzett 161, 162, 165, 166, 167 térszerkezetű alkoholok képződnek az elvileg lehetséges nyolc sztereoizomer közül.

A sztereokémiaailag bonyolult, mobilis β -ketoészterek fémhidrides redukcióját a "sztérikus megközelítési kontroll" alapján magyarázhatjuk¹³²⁻⁶. Feltételezzük, hogy a redukció átmeneti állapota reaktánsszerű. A szubsztrátum átmeneti állapotaként a stabilis A_t konformert, reagensként pedig a BH₄[⊖] aniont tekintjük¹³⁷.

A C₁₆-os (metoxi-karbonil)-csoport a könnyű enolizáció miatt mind α , mind β -pozíciót elfoglalhat, ugyanakkor az enol-forma tetraszubsztituált C=C kettőskötése lényegesen lassabban redukálható mint a keto-karbonil, a redukció sztereokémiai lefutását az α - és β -epimer keto-formák különböző sztérikus megközelíthetőségével magyarázhatjuk. A 18 β -metoxi alkoholok (161, 162) képződését, így a 18 β -metoxi-allojohimbinonból(157) vezethetjük le (lásd 9. ábra).

Mivel 157-ben a 18-as metoxicsoport β -térállású, ezért a nagytérkitöltésű indol helyettesítővel azonosan, a behajlitott gyűrűrendszer ugyanazon, homoru oldalán foglal helyet. Így a BH₄[⊖] anion a karbonilcsoport szénatomját az allojohimbánváz

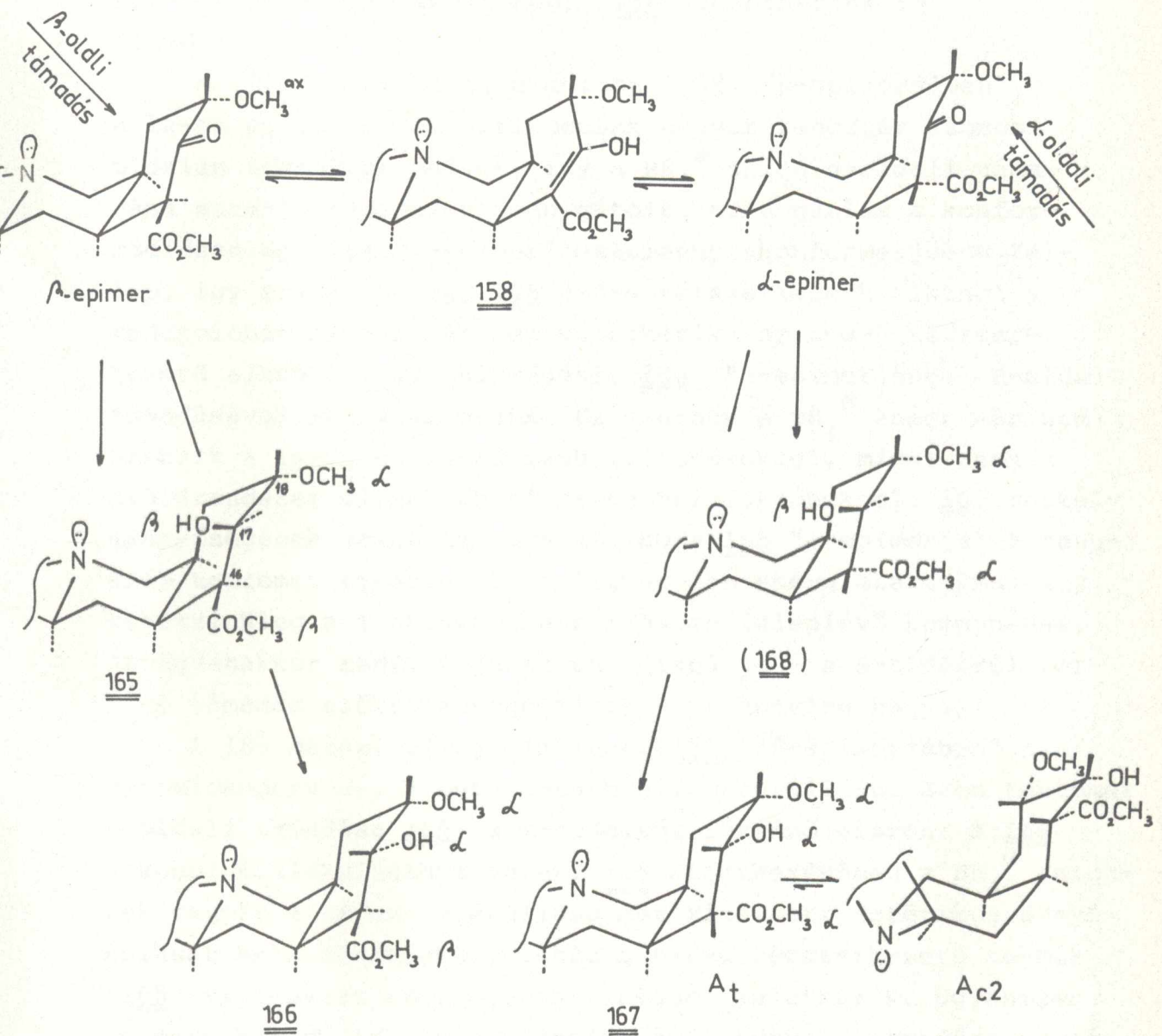
9. ábra: 18 β -metoxi-allojohimbinon (157) redukciója nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal



domboru, α -oldaláról lényegesen könnyebben, kisebb sztérikus kompresszió leküzdése árán tudja támadni, mint a homoru β -oldalról. Ez az oka annak, hogy a redukció során nem képződnek a β -oldali támadást igénylő β - α - β (163) ill. α - α - β (164) térszerkezetű alkoholok.

161 és 162 képződését tehát 157 α -oldali támadásával értelmezhetjük. Ebben az esetben azonban még egy jelentős sztérikus kompresszióbeli különbséget jelent az is, hogy

10. ábra: 18 α -metoxi-allojohimbinon (158) redukciója
nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal



míg a "β-epimerben" a BH_4^- anion egy axiális állású C_{16}^- -hidrogénnel, addig az "α-epimerben" egy ugyancsak axiális, de jóval nagyobb térkitöltésű (metoxi-karbonil)-csoporttal szemben közelít. Így érthető, hogy miért képződik a 161 β-β-β szubsztituens térállású vegyület nagyobb mennyiségben, mint a 162 α-β-β térszerkezetű.

A redukció további három termékének képződését a 18 α -metoxi-allojohimbinonból (158) vezethetjük le (lásd 10. ábra).

A 18 α -metoxi-allojohimbinon (158) " α -epimerjében" a 16-os és 18-as szubsztituensek a gyűrűrendszer azonos oldalán foglalnak helyet, így a BH_4^\ominus anion α -oldali támadása sztérikusan jelentősen gátolt. Ez a gátlás a konformációsan mobilis " α -epimer" valamennyi konformerjében felép, így érthető, hogy 168 α - β - α térszerkezetű alkohol a redukcióban egyáltalán nem keletkezik. Az α - α - α térszerkezetű alkohol (167) képződését 158 " α -epimerjének" β -oldali támadásával magyarázhatjuk. Ez esetben a BH_4^\ominus anion már nem ütközik a 16-os és 18-as szubsztituensekkel, mivel azok a gyűrűrendszer ellenkező térfelén helyezkednek el. 167 csekély mennyiségének valószínű oka az, hogy 158 " α -epimerje" a fennálló tautomer rendszernek a legnagyobb energiatartalmu, így valószínűleg a legkisebb mennyiségben jelenlévő komponense, és ugyanakkor redukciójának energiagátja - a β -oldalról történő támadás szükségessége miatt - viszonylag nagy.

A 18 α -metoxi-allojohimbinon (158) " β -epimerjében" a metoxicsoport α -, a metoxi-karbonil β -térállásu. Ezen tautomer α -oldali támadása 165, a β -oldalról történő viszont a 166 alkohol kialakulásához vezet. 165 keletkezéséhez a BH_4^\ominus anionnak csupán a 18-as α -térállásu metoxicsoport sztérikus árnyékolását kell leküzdenie, tehát a β - β - α térszerkezetű termék (165) viszonylag nagyobb mennyiségben keletkezik. Ugyanezen epimernek a gyűrűrendszer β -oldaláról történő támadása esetén a BH_4^\ominus anionnak ezen kedvezőtlen irányu támadás energiagátját, valamint a 16-os (metoxi-karbonil)-csoport sztérikus árnyékolását is le kell győznie ahhoz, hogy a 166 térszerkezetű alkohol létrejöhessen. Az ehhez szükséges aktiválási energia megbecsülése igen nehéz. Ezért nem lehet elvetni 166 jelenlétének azon magya-

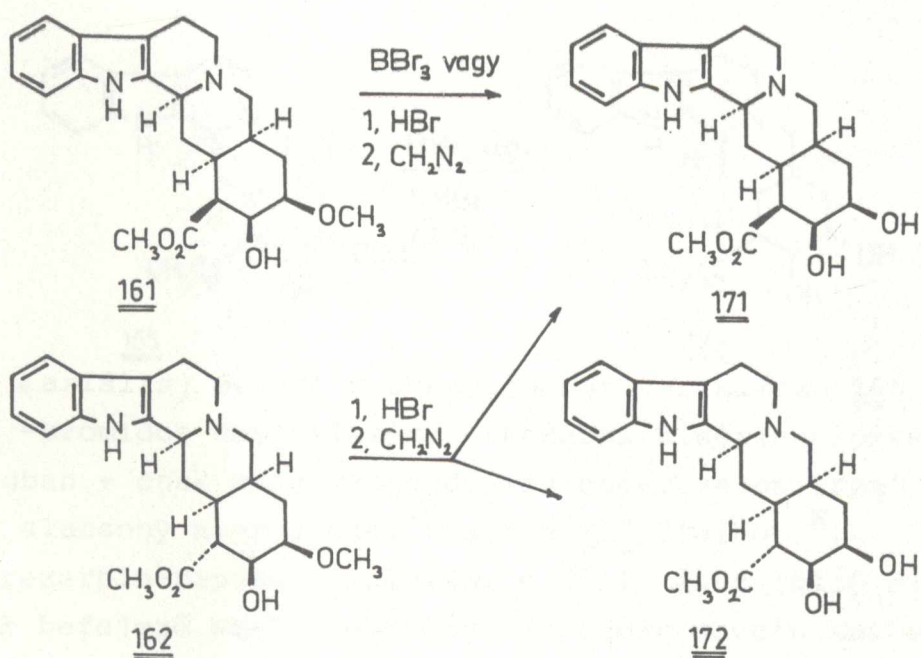
rázatát sem, hogy az a redukálószer bázicitásának hatására másodlagos folyamatban, 167 C₁₆-epimerizációjával jön létre, nem pedig közvetlenül a redukcióban.

Összefoglalva: 123 ketonból sztereoszelektív reakciók sorozatával előállítottuk a 154 diészttert. Sikerrel valósítottuk meg utóbbinak R(S)-154 - S(R)-154 diasztereomer diészter racemátokká történő szétválasztását, valamint ezen izolált diasztereomerek regioszelektív Dieckmann-kondenzációját. Részletesen tanulmányoztuk a 18-metoxi-allojohimbinonok (157,158) tautomeria és epimerizációs problémáit.

157 és 158 fémhidrides redukciójával öt 18-metoxi-allojohimbin sztereoizomert nyertünk, melyek térszerkezetét kombinált kémiai (epimerizációs és eliminációs reakcióikkal) és spektroszkópiai vizsgálatokkal igazoltuk. Képződésük valószínű mechanizmusát a "sztérikus megközelítési kontroll" alapján értelmeztük.

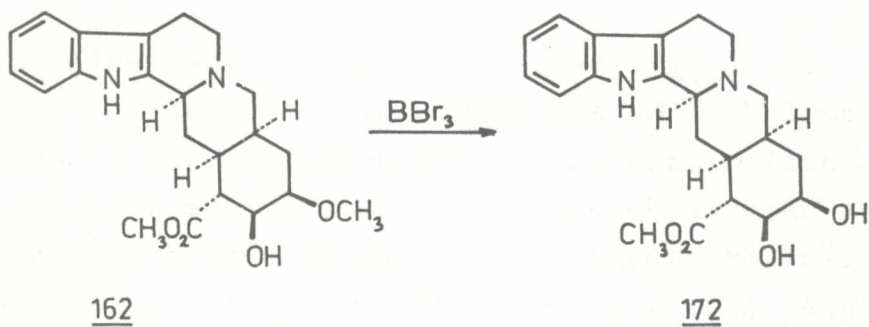
2.4.3. Rezerpin-tipusu alkaloidok és sztereoisomerjeik szintézise

Az eddig ismertett vizsgálatok, a hat aszimmetriacentrumot tartalmazó pentaciklusos alkoholok (161, 162, 165, 166, 167) szintézise, szétválasztása és szerkezetük pontos meghatározása lehetővé tette, hogy az alapcél, a rezerpin-tipusu alkaloidok és sztereoisomerjeik előállítása most már reális lehetőséggé váljon. Ennek megvalósításához mindenekelőtt a sztereoisomer alkoholok 18-as metoxicsoportjait demetileznünk kellett.

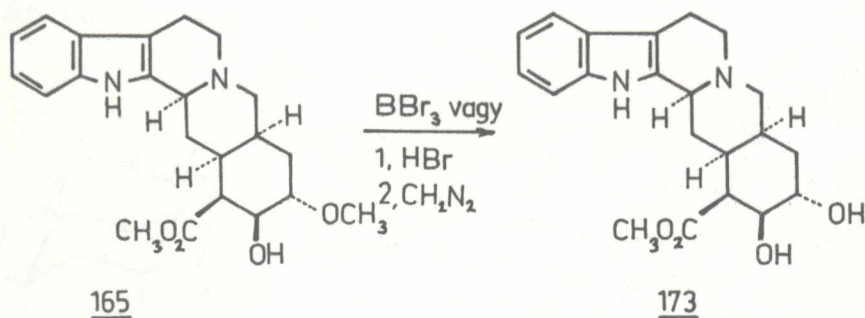


161 demetilezését mind a hidrogén-bromidos, mind a bór(III)-bromidos eljárással megvalósítottuk, azonos -171 diol - végtermékhez jutva. 171 ¹H-NMR szinképében a C₁₇-H és C₁₈-H rezonancia jelek multiplicitása és csatolási állandói igazolták, hogy a reakciót az E-gyűrű aszimmetriacentrumainak inverziója nélkül sikerült végrehajtunk (C₁₇-H δ4,32 J_{ae} ≈ 3Hz, C₁₈-H δ3,48 J_{ae} ≈ 3Hz, J_{aa} ≈ 14Hz).

162 hidrogén-bromidos éterhasítását megfigyelésünk szerint bizonyos mértékű C₁₆-epimerizáció is kíséri, mintegy



20 %-ban 171 diol is képződik a kívánt 172 mellett. A lényegesen enyhébb körülmények között végrehajtható bór(III)-bromidos demetilezéssel azonban sikerült epimermentes 172-höz jutnunk.

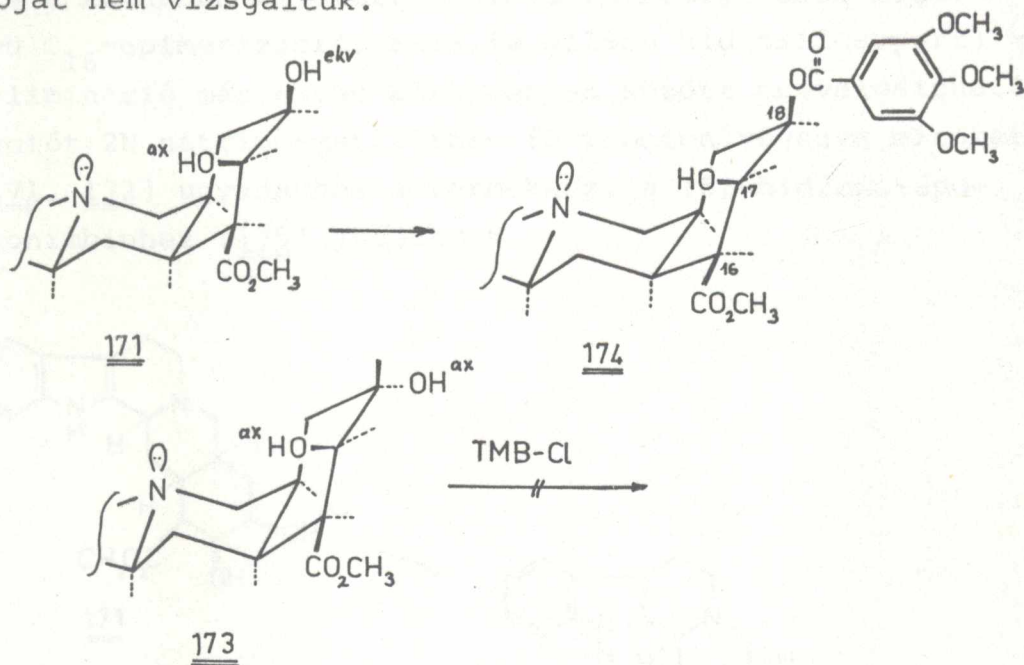


Az α (axiális) metoxi szubsztituenst tartalmazó 165 bór(III)-bromidos demetilezése - korábbi kísérleteinkkel összhangban - csak nagy reagensfelesleggel valósítható meg, és alacsony nyeredékkal vezet a 173 diolhoz ^{*}.

A rezerpin-típusú alkaloidok előállítását célzó szintézisünk befejező szakaszába érve most már csupán két végső feladat maradt hátra. Egyrészt az, hogy a kapott dialkoholokból allojohimbánvázas rauneszcin sztereoizomereket szintetizáljunk, másrészt, hogy a dialkohol-epimerek valamelyikéből a természetes dezerpiddinnel (2) azonosan szubsztituált származékot alakítsunk ki és végül - munkánk befejezéseként - a fenti végterméket a természetes anyaggal összehasonlítsuk.

* Az értekezésben tárgyalt tapasztalatokat felhasználva a 171, 172 és 173 diolokat sikerült egy új szintézisuton is előállítanunk, és így sztereokémiai megfontolásainkat újból alátámasztanunk 121, 139, 140.

A rendelkezésünkre álló dialkoholok (171, 172, 173) mindegyike a 17-es hidroxilcsoportját axiális helyzetben tartalmazza. A normál-johimbánvázaz rauneszcin sztereoizomerek szintézise során nyert tapasztalatok alapján a trimetoxi-benzoilezés várhatóan a 18-as hidroxilra szelektív lesz abban az esetben, ha a 17 β , 18 β diolt (171) acilezzük. Ez esetben ugyanis az acilezés a sztérikusan könnyebben megközelíthető hidroxilon történik, és ezáltal a nagytérkitöltésű csoport ekvatoriális térhelyzetbe kerül. A 172 16 α (axiális) (metoxi-karbonil)-csoportot tartalmazó diol trimetoxi-benzoilezésekor, a C₁₆-aszimmetriacentrum könnyű epimerizálhatósága miatt, nem várhatunk egységes terméket, ezért ennek reakcióját nem vizsgáltuk.

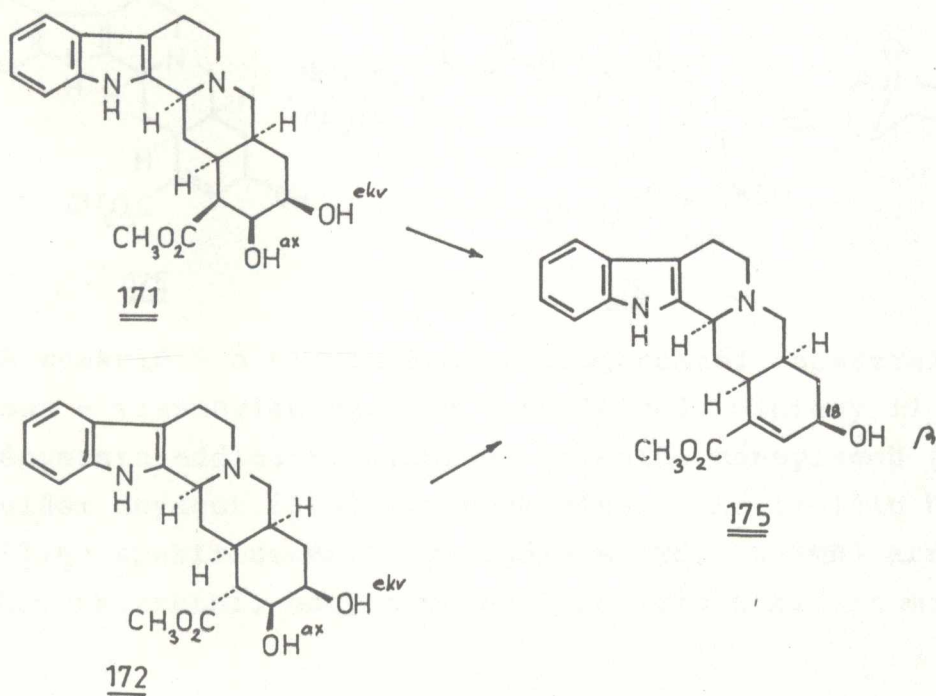


A trimetoxi-benzoilezést a 171 16 β - 17 β - 18 β diolon végrehajtva, valóban szelektíven csak a 18-as hidroxilcsoporton acilezett termékehez jutottunk. Így 3-epi-17-epi-rauneszcint (174) sikerült tehát előállítanunk, amely a rauneszcinnel a természetben elő nem forduló allóvázas sztereoizomerje.

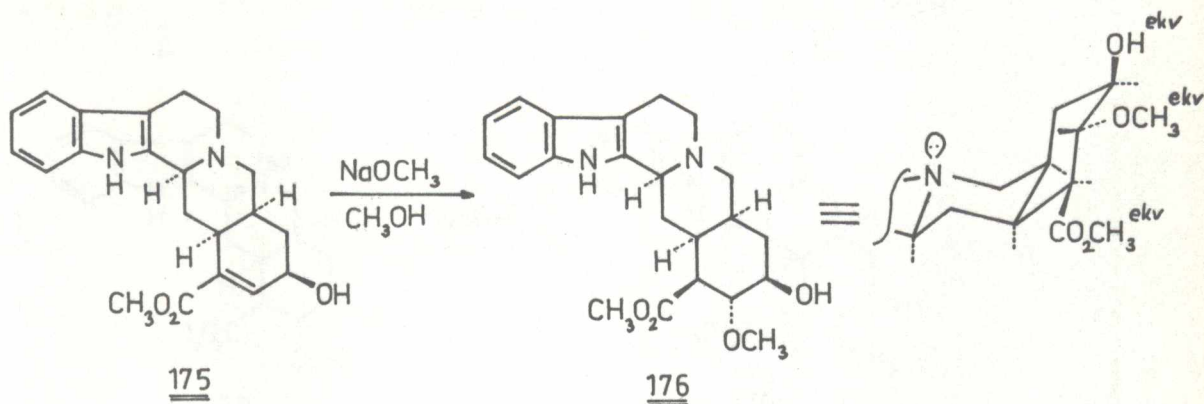
173 16 β - 17 β - 18 α diolt hasonló körülmények között acilezve reakciót nem, csupán a kiindulási anyag nagymértékű károsodását tapasztaltuk. Ez megerősíti a korábbi, a normálvázas analóg rauneszcín-származékok előállításakor tett megállapításunkat, miszerint a 17,18-transz diaxiális hidroxilcsoportok esetén a kívánt acilezés nem végezhető el.

Munkánk befejezéseként a természetes dezerpidin (2) E-gyűrűjének megfelelő szubsztitúció kialakítását kívántuk megvalósítani.

A dezerpidin (2) 18-as szubsztituense β -térállású, ezért szintézisére csupán a 18 β -hidroxilcsoportot tartalmazó 171 és 172 dialkoholok alkalmasak. Ez utóbbi két diol bármelyikéből - a korábban említett kedvező térkémiai okok miatt (könnyű C₁₆-epimerizáció, axiális állású hidroxilcsoport) - a vizelimináció már enyhe körülmények között megvalósítható. A reakciót 2N nátrium-metilátban forrponon végezve mindkettőből (171, 172) ugyanahhoz a termékhez, a 18 β -hidroxí-apo-allojohimbinhez (175) jutottunk.



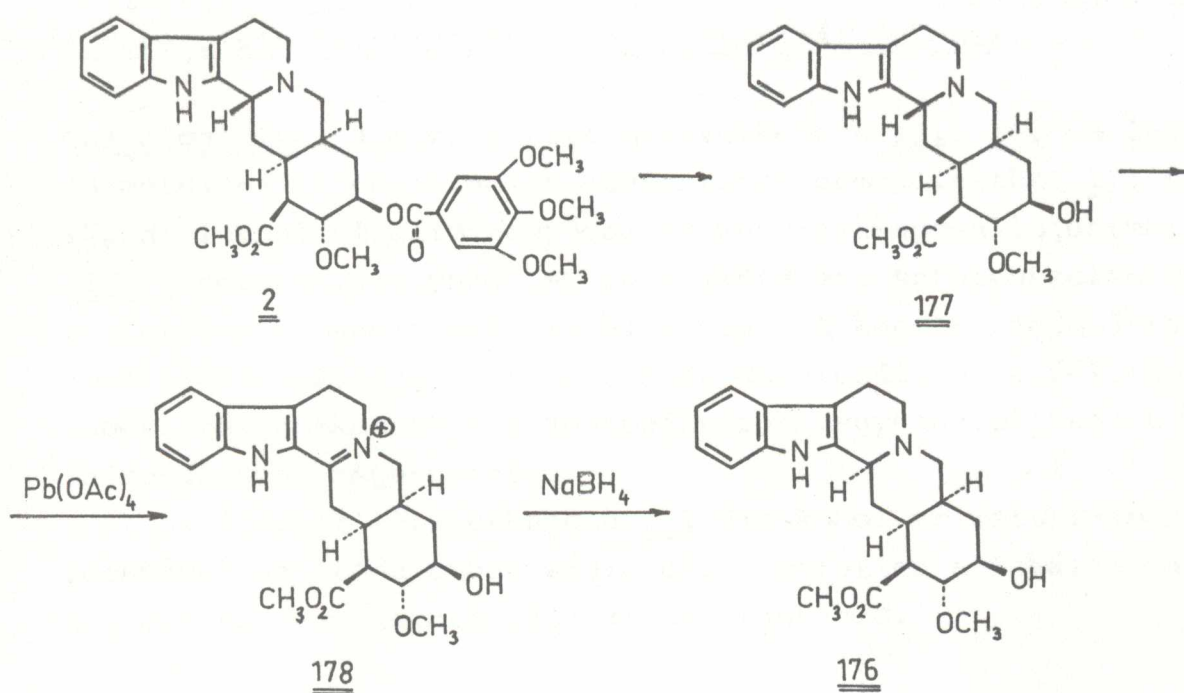
A továbbiakban 175 apo-származék C=C kettőskötésére metanol addíciót kíséreltünk meg. Várható volt, hogy a 175 γ -hidroxi- α,β -telitetlen észter aktivált kettőskötése metanollal nukleofil addíciós reakcióba vihető. A Michael-addíció ismert sztereokémiája¹⁴¹, valamint Rosen és munkatársainak metil-rezerpát — metil-neorezerpát átalakítással kapcsolatos vizsgálatai^{30,31,32} valószínűvé tették, hogy esetünkben is a termodinamikailag kontrollált addíciós termék (176) képződik. A reakció várható sztereokémiai kimenetelére vonatkozó bizakodásunkat Kutatócsoportunknak az analóg berbánvázás vegyületek szintézisére végzett munkája is alátámasztotta. A szóbanforgó nukleofil addíciót a 175 telitetlen észter berbánvázás analogonján, Szabó Lajos¹¹⁹ igen körültekintően vizsgálta és a reakció optimalizálását is elvégezte. Munkájának tapasztalataira támaszkodva a 18 β -hidroxi-allo-apojohimbin(175) metanol addícióját 2,2 ekvivalens nátrium-metilláttal, metanol forrpointján 72 órai reakcióidővel végeztük.



A reakció - a berbánvázás analogonoknál tapasztaltakkal azonosan - viszonylag szerény termeléssel, mintegy 11 %-ban eredményezett addíciót, miközben jelentős mennyiségű (30 %) kiindulási anyagot (175) nyertünk vissza. Az izolált hidroxietér (176) spektroszkópiai vizsgálata (MS, ¹H-NMR) arra engedett következtetni, hogy a metanol addíció a kívánt módon ment

végbe, 16β , 17α szubsztitúciót eredményezve. Ennek végső igazolásaként 176-ot a természetes dezerpidinből(2) ismert módon nyerhető 16α - 17α - 18β térszerkezetű észterrel kellett összehasonlitanunk.

Ahhoz, hogy a természetes anyag és az általunk szintetizált termék közötti konfiguratív korelációt megteremthesük, mindenekelőtt az epiallovázis dezerpidinnek(2) a 3-izoszarmazékát (allováz) kellett előállítanunk. Ezt a természetes dezerpidin(2) (trimetoxi-benzoil)-csoportjának metanolizise után nyert metil-dezerpát (177) 3-as aszimmetriacentrumának inverziójával kívántuk megvalósítani⁵².



A transzformációt az irodalomban leírt eljárással⁶⁷ ólom(IV)-acetátos oxidációval és az azt követő nátrium [tetrahidrido-borát(III)]-os redukcióval végeztük el. Mivel az átalakításnál alkalmazott reakciók az E-gyűrű kiralitáscentrumainak egyikén sem okoznak inverziót, a kapott

allovázás 3-izo-metil-dezerpát (176) E-gyűrűjének sztereokémiája ($16\beta - 17\alpha - 18\beta$) a természetes dezerpidinével megegyezik.

Az így nyert 3-izo-metil-dezerpátot (176), mint "tér-kémiai standard"-et az addíciós reakció termékével összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a két vegyület az optikai forgatás kivételével minden tekintetben (VRK, IR, $^1\text{H-NMR}$) azonosnak, igazolva ezáltal az eddigi sztereokémiai vizsgálatunk során tett összes megállapításunk helyességét.

176 dezerpidinné(2) történő átalakítása az irodalomból ismert lépésekkel (acilezés, C_3 -epimerizáció¹⁴²) már könnyen megvalósítható, így a racem 176 előállítása célkitűzésünknek, a dezerpidin szintézisének megvalósítását jelenti.

Összefoglalva: a bizonyított térszerkezetű 161, 162 és 165 18-metoxi-allojohimbineket szelektíven demetileztük. 171 és 172 diolokból vizeliminációval 18β -hidroxí-apo-allojohimbint (175) nyertünk, melynek $\text{C}=\text{C}$ kettőskötésére sztereoszelektív reakcióban metanolt addicionáltattunk. A kapott racem 3-izo-metil-dezerpát(176) a természetes dezerpidinből előállított ismert térszerkezetű allojohombánvázas vegyülettel összes tulajdonságában megegyezett.

Az igazolt térszerkezetű 171 dialkohol trimetoxi-benzoilézésével az irodalomban eddig még ismeretlen allovázás raunescin sztereoizomert(174) állítottunk elő.

3. FEJEZET

Kísérleti rész

Általános megjegyzések

1. A leírt anyagok többségükben fény- és oxidáció-érzékenyek, ezért a kísérleteket iners atmoszférában (argon vagy nitrogén) végeztük.

2. A reakciók feldolgozása során a vizes oldatokat általában pH 8,5-9-nél diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd iners atmoszférában vákuumban bepároltuk.

3. A vízmentes közegben végzett reakcióknál gondosan abszolútizált oldószereket alkalmaztunk.

4. Analitikai kimutatásokhoz vékonyrétegkromatográfiát használtunk Kieselgel G (Merck) vagy Kieselgel DC-Fertigplatte (Merck) adszorbenst alkalmazva. Az előhívást jódgőzzel, vagy Dragendorff-reagenssel végeztük. A kromatográfiás vizsgálatok jelölése: VRK; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1), a retenciós faktorok relatív összemérésével. Azonosításkor mindig belső standardot használtunk, önállóan és keverékfelvitelben is. Preparatív elválasztásoknál Kieselgel $\text{PF}_{254+366}$ (Merck) adszorbenst alkalmaztunk 1 mm-es rétegvastagságban 20 x 20 cm-es lapokon. Jelölése: PRK; benzol/MeOH (100:15). (később csak az eltéréseket jelölöm)

5. Az anyagok megadott olvadáspontjai nem korrigáltak.

6. A szinképeket az alábbi készülékeken vettük fel:

UV: Unicam SP 700

IR: Spektromom 2000, Perkin Elmer 421, UR-20 / cm^{-1} /

NMR: Perkin Elmer R 12 60Mz, Varian XL-100-15

TMS belső standard, δ -értékskala, ppm értékek

MS: AEI 902 (70 eV)

III.1. Metil-(2-metoxi-akrilát) 126 előállítása

Keverővel, hőmérővel, csepegtető tölcserrel és CaCl_2 -os csővel ellátott hűtővel felszerelt kétliteres gömblombikba abs. metanolt (1600 ml) öntünk. A metanolban fém nátriumot (102 g 4,43 mól) oldunk, és az oldatot -4°C alá hűtjük. A reakcióelegybe α,β -dibróm-propionsavetilészt (416 g 1,6 mól) csepegtetünk olyan ütemben, hogy a hőfok ne emelkedjen -4°C fölé. A beadagolás után az elegyet további 2 órán át ezen a hőfokon kevertetjük, majd az oldatot szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni és 48 órán keresztül állni hagyjuk. Ezután 2 óra hosszan refluxáltatjuk, majd 0°C -ra visszahűtjük a reakcióelegyet. Kénsavas metanollal fenolftaleinre semlegesítjük, a kivált szervetlen sókat kiszűrjük, a csapadékot metanollal mossuk. Az egyesített metanolos oldatot vákuumban egynegyedére bepároljuk, a maradékot jeges vízre öntjük és kloroformmal extraháljuk. A megszáritott és bepárolt szerves fázist vákuumfrakcionálással tisztítjuk.

106,8 g (57,5 %) 126-ot nyerünk.

fp: $50-52^\circ\text{C}$ (10 Hgmm)

irodalmi fp: $50,5 - 51^\circ\text{C}$ (10 Hgmm)

IR (film): 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,77 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,37 (s, 3H, OCH_3)

III.2. Metil-[4-(etoxi-karbonil)-2-metoxi-5-oxo-hexanoát] 128 előállítása

Keverővel, argon-gázbevezetővel, hőmérővel és gázelvezővel ellátott hűtővel felszerelt 250 ml-es gömblombikba frissen desztillált acetecetészt (90 g 0,692 mól) és kálium-terc-butilátot (7,75 g 0,069 mól) mérünk. Az elegy hőfokát $80-90^\circ\text{C}$ -ra emeljük és ezt tartva α -metoxi-akrilsav-metilészt (80 g 0,691 mól) csepegtetünk az oldathoz. Ezt követően a hőfokot 130°C -ra emeljük fel és az oldatot 7 órán át ezen a hőmérsék-

leten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 20 °C-ra lehütjük, ecetsavval (5 ml) semlegesítjük, és a nyersterméket vákuumfrakcionálással tisztítjuk.

89 g (52,2 %) 128-at kapunk.

fp: 124 - 126 °C (0,7 Hgmm)

$n_{20} = 1,4375$

IR (film) : 1710 - 1770 (kiterjedt C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,33 (s, 3H, OCH_3),
2,22 2,24 (s, 1,5H, s, 1,5H, COCH_3), 4,20
(q, 2H, CH_2), 1,25 (t, 3H, CH_3).

Analízis $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$

Szám: C = 53,65 %, H: 7,37 %

Talált: C = 53,81 %, H: 7,50 %

III.3. Metil-[4-(dimetil-amino-metil)-2-metoxi-5-oxo-hexanoát]jódmetilát 129 és metil-[4-metilén-2-metoxi-5-oxo-hexanoát] 130 előállítása.

III.3.1. 128-hoz (74 g 0,3 mól) külső hűtés közben NaOH (25 g 0,625 mól) vizes (300 ml) oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután dimetil-amin-hidroklorid (30 g 0,37 mól) formalinban (30 ml 37 %-os 0,37 mól) készült oldatát adjuk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután két napig állni hagyjuk. Az oldatot ezután cc. HCl-val pH 3-ra savanyítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A desztillációs maradékot forró etanollal (2x100 ml) kezeljük, és a kivált NaCl-ot szűrővel eltávolítjuk. Az egyesített etanolos oldatokat bepároljuk, majd a maradékot benzol/etanol 2:1 elegyének azeotróp desztillációjával víztelenítjük. Az azeotróp desztillációt addig végezzük, míg a visszamaradó olaj víztartalma 3-5 %-ra csökken (Karl-Fischer szerint meghatározva).

Az észterezéshez szükséges P_2O_5 mennyiségét az alábbiak szerint számíthatjuk ki:

$$P_2O_5 \text{ (mól)} = \frac{\text{viztart.(\%)} \times \text{anyag súlya(g)}}{18 \times 100} = \frac{\text{kiindulási}}{\text{anyag}} \text{ (mól)}$$

A számított mennyiségű P_2O_5 -ot hűtés közben abs.metanolban (300 ml) oldjuk, majd az oldatot az észterezendő anyag metanolban (100 ml) készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk. A metanolos oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot jeges K_2CO_3 oldattal pH 3-ra semlegesítjük és éterrel (5x100 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel (70 ml) mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot vákuumban frakcionáljuk. 12,5 g (22,4 %) 130-at kapunk.

fp: 78-80 °C 0,4 Hgmm

100 - 102 °C 1,5 Hgmm

n_{20} : 1,4312

IR (film) : 1720 - 1760 (kiterjedt C=O) , 1680 (C=C)

1H -NMR ($CDCl_3$) : 5,96, 6,18 (s, 1H, s, 1H, vinil CH_2),
3,78 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,38 (s, 3H, OCH_3),
2,37 (s, 3H, $COCH_3$)

III.3.2. Az éteres extrakció után visszamaradó vizes fázis pH-ját K_2CO_3 oldattal 10-re állítjuk, majd az oldatot éterrel (5x100 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel (70 ml) mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers bepárlási maradékot éterben (50 ml) oldjuk, és számított mennyiségű metiljodidot adunk az oldathoz. A kapott 129 kristályokat leszivatjuk, éterrel mossuk, vákuumexikkátorban szárítjuk (20,9 g 18,7 %). op: 167 - 169 °C (metanolból)

Analízis $C_{12}H_{24}O_4$ NJ

Számított: C 38,61 % H 6,48 % N 3,75 %

Talált: C 38,48 % H 6,39 % N 3,61 %

IR (KBr): 1755 (CO_2CH_3), 1720 ($\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,64 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,26 (s, 3H, OCH_3),
3,03 (s, 9H, CH_3), 2,24 (s, 3H, COCH_3).

III.3.3. 130 (45 g 0,242 mól) diklórmétános (100 ml) oldatába külső hűtés közben hidrogén-bromidot (21 g 0,259 mól) vezetünk. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd először jeges NaHCO_3 oldattal, majd jeges vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A nyers termék (61 g 94,4 %) 131 igen bomlékony, ezért további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználjuk.

III.4. Metil- $\left\{2\text{-metoxi-3-[2-oxo-1,3,4,7,12,12b-hexa-}\right.$
 $\left.-\text{hidro-2H,6H-indolo[2,3-a]kinolizin-3}\alpha\text{-il]-}\right.$
 $\left.-\text{propionát}\right\}$ 123 előállítása

III.4.1. 3,4-dihidro- β -karbolin (12 g 70,6 mmól) és 129 (27 g 7,45 mmól) abs.metanolban készült oldatát (150 ml) 4 órán át vízfürdőn refluxáltatjuk. A reakció teljes végbementele után, VRK: benzol/metanol (8:2) R_f 123 $>$ R_f 86 elegyet bepároljuk, a maradékot jeges vízben (150 ml) felvesszük, és kloroformmal (4x70 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel (50 ml) mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot abs. metanolban (15 ml) oldjuk, és az oldathoz hidrogén-kloriddal telített metanolt (5 ml) adunk. A 123 hidroklorid sója (10,65 g 38,5 %) kristályosodik ki. Az anyalugot bepárolva további termék (1,35 g 4,9 %) nyerhető ki.

III.4.2. 3,4-dihidro- β -karbolin (5 g 29,4 mmól) abs. metanolban (50 ml) készült oldatához 130-at (6,5 g 34,9 mmól) adunk, és a reakcióelegyet 16 órát át vízfürdőn refluxáltatjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz abs.metanolt (10 ml)

és hidrogén-kloriddal telített metanolt (2 ml) adunk.
Kristályosodik 123 hidroklorid sója (0,65 g 5,65 %).

III.4.3. 3,4-dihidro- β -karbolin (10 g 58,8 mmól)
abs. metanolos (50 ml) oldatához hozzáadunk nyers 131-et
(17 g 61,6 mmól). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten
két napig állni hagyjuk. Ezután beszűkitjük kb. egyharmadára,
hidrogén-kloriddal telített metanolt (5 ml) adunk hozzá.
123 hidroklorid sója (8,44 g 36,8 %) kristályosodik ki.
Az anyalugot bepárolva további termék (1,2 g 5,2 %) nyerhető ki.

op : 205-207 °C metanolból 123 hidroklorid só

op : 168-170 °C benzolból 123 bázis

Analízis $C_{20}H_{24}N_2O_4$

Számított: C 67,39 % H 6,79 % N 7,86 %

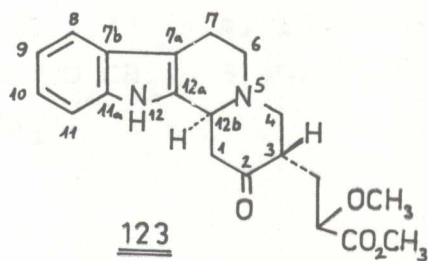
Talált : C 67,36 % H 6,75 % N 7,69 %

MS : m/e (%), 356(100), 355(80), 341(80), 325(6),
313(16), 297(40), 253(20), 240(80),
211(25), 197(10), 184(30), 171(20),
170(98), 169(50)

IR (KBr): 3310 (NH), 1735 (C=O), 1720 (C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,36 (s, 1H, indol NH), 7,1 - 7,7
(m, 4H aromás protonok), 3,82 (s, 3H, CO_2CH_3),
3,39 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21,97(CH_2), 29,96(C_7), 45,96(C_1), 46,57(C_4),
51,16(C_6), 51,97(CO_2CH_3), 58,27(OCH_3), 59,41(C_3),
61,31(C_{12b}), 79,06(CH), 108,42(C_{7a}), 111,16(C_{11}),
118,28(C_8), 119,59(C_{10}), 121,79(C_9), 127,05(C_{7b}),
133,24(C_{12a}), 136,48(C_{11a}),
173,02(CO_2CH_3), 209,05 (C=O)



III.5. Metil-[2-metoxi-3-{2[(metoxi-karbonil)-metilén]-
- 1,3,4,7,12,12 α -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]
kinolizin-3 α -il}-propionát] 132 előállítása

123 hidroklorid sójából (8g 20,3 mmól) felszabadítjuk a bázist, melyet abs.dimetilformamidban (30 ml) oldunk. Külön elkészítjük a kálium-terc-butilát (9,12 g 81 mmól) és dietil-[(metoxi-karbonil)-metil]-foszfonát (25,6 ml 122 mmól) abs.dimetilformamidos (30 ml) oldatát, majd a kettőt 0 °C-ra lehűtve egyesítjük. A reakcióelegyet fél napot jégszekrényben, majd fél napot szobahőmérsékleten állni hagyjuk. VRK: CHCl₃/MeOH (15:1). R_f 123 < R_f 132. Feldolgozáskor jeges vízre (200 ml) öntjük, kloroformmal (4x50 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist vízzel (50 ml) mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A vákuumban szárított VRK egységes termékéből (10,3 g 62,5 %) az analitikai mintát metanol-vizből kristályosítottuk.

op: 83-85 °C metanol-viz

Analízis: C₂₃H₂₈N₂O₅ 412,47

Számított: C 66,96 % H 6,84 % N 6,79 %

Talált : C 66,93 % H 6,82 % N 6,87 %

MS : m/e (%) 412(97), 411(70), 397(44), 381(9), 353(40),
309(100), 296(36), 295(30), 184(29), 183(23),
182(42), 171(13), 170(76), 169(50), 156(11),
144(11), 130(9)

IR(KBr): 3300(NH), 2750-2820 (Bohlmann sávok)

1750 (C=O), 1712 (konj. C=O), 1650(C=C)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,52 (s, 1H, indol NH), 7,05-7,501 (m, 4H aromás protonok) 5,75 5,73 (s,s, 1H, =CH-) 3,78 3,76 (s,s, 6H, CO₂CH₃), 3,40, 3,38 (s, s, 1,5H 1,5H OCH₃).

III.6. Metil-[2-metoxi-3-{2 β [(metoxi-karbonil)-metil]-
-1,3,4,7,12,12 α -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]
kinolizin-3 α -il}-propionát] 133 előállítása

132-t (9,8 g 23 mmól) abs. metanolban (200 ml) oldunk és 10 %-os csontszén palládium katalizátor felett hidrogénezzük. Az elméleti hidrogénfelvétel után (6 ó) az oldatot leszűrjük vákuumban beszűkitjük. A maradékhoz hidrogén-kloriddal telített étert (5 ml) adunk, így 133 hidroklorid sója válik ki (6,02 g 56,1 %). Az anyalugot bepárolva további termék (1,25 g 11,6 %) nyerhető.

op: 181-182 °C 133 hidroklorid só

A 133 bázis nem kristályosodott.

Analízis C₂₃H₃₀N₂O₅·HCl 450,96

Számított: C 61,25 % H 6,93 % N 6,21 %

Talált : C 61,15 % H 6,79 % N 6,29 %

MS : m/e (%) 414(100), 413(90), 399(40), 355(20), 341(14),
340(6), 313(20), 298(4), 297(7), 269(5),
211(30), 198(7), 184(15), 170(30), 169(30),
156(20), 144(20), 143(15)

IR (KBr): 3200(NH), 2750-2850 (Bohlmann sávok) 1740 (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,02 (s, 1H, indol NH), 7,05-7,55 (m, 4H, aromás protonok) 3,78 (s, 3H, CO₂CH₃),
3,72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,40 3,39 (s, s
1,5H, 1,5H OCH₃).

III.7. 18 α -Metoxi-normál-johimbinon 135 és 18 β -metoxi-
-normál-johimbinon 136 előállítása

133 (7,5 g 18 mmól) benzolban (200 ml) készült oldatát azeotrop desztillációval vízmentesítjük, majd szubl. kálium-
-terc-butilatot (3,0 g 27 mmól) adunk az oldathoz, és az azeotrop desztillációt még néhány percig folytatjuk. Ezután

a reakcióelegyet fénytől és nedvességtől óva 2 órán át refluxáltatjuk, majd visszahűtjük és ekvivalens (1,6 ml 27 mmól) jégecetet adunk hozzá. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és pH 8,5-nél diklórmétánnal (4x50 ml) extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel (30 ml) mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket (5,7 g 83,5 %) metanollal (50 ml) eldörzsöljük és 135 kristályosan kiválik (1,6 g 23,5 %). Az anyalugból nyert keveréket VRK : CH_2Cl_2 / MeOH (10:0,5) $R_f \underline{136} > R_f \underline{133} > R_f \underline{135}$ oszlopkromatográfiával választjuk el (Kieselgel 0,06 - 0,2 mm, l = 400 mm, ϕ = 25 mm, etilacetát eluálószer). Így tiszta 136-ot (1,6 g 23 %) és további 135-öt (2,7 g 39 %) nyerünk.

135 op: 163-165 °C metanolból

Analízis $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 382,45

Számított: C 69,08 % H 6,85 % N 7,32 %

Talált : C 68,92 % H 6,95 % N 7,15 %

MS: m/e (%) 382(100), 381(73), 367(5), 351(7), 324(2), 323(3,3), 237(4,3), 235(4), 224(5,7), 223(4), 211(12), 184(20), 170(33), 169(27), 150(14), 144(10), 143(9,3)

IR(KBr): 3460(NH), 2730-2870(Bohlmann sávok)

1735(CO_2CH_3), 1705 (C=O)

^1H -NMR(CDCl_3): 7,85 (s, 1H, indol NH), 7,07 - 7,55 (m, 4H, aromás protonok), 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3)
3,85 (q $J_{ae} = 3\text{Hz}$, $J_{aa} = 12\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{18}\text{-H}$)
3,48 (s, 3H, OCH_3)

136 op: 125-127 °C (metanolból)

Analízis $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 382,45

Számított: C 69,08 % H 6,85 % N 7,32 %

Talált : C 68,85 % H 7,01 % N 7,34 %

MS: m/e (%) 382(100), 381(83), 367(2,7), 351(10), 350(2,7),
349(2,7), 324(1,3), 232(2,7), 237(3), 235(1,8),
224(3), 223(2,5), 211(7,3), 184(10), 170(15),
169(13), 156(10), 144(4), 143(3,3)

IR (KBr) 3300 (NH), 2750-2830 (Bohlmann sávok)
1730 (CO_2CO_3), 1700 (C=O),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,98 (s, 1H, indol NH), 7,05-7,55
(m, 4H, aromás protonok), 3,84 (s, 3H, CO_2CH_3)
3,66 (tr $J_{ee} + J_{ea} = 3\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_{18}\text{-H}$),
3,32 (s, 3H, OCH_3)

Epimerizációs kísérlet:

136-ot (40 mg 0,1 mmól) 2N nátrium-metilátban (5 ml)
+5 - 10 °C-on két napon át állni hagyjuk. A kristályosan le-
váló anyagot leszivatjuk, melyet metanolból átkristályosítva
op: 163-165 °C op. depressziót a III.7.-ben keletkezett 135-tel
nem ad, azzal minden fizikai tulajdonságában megegyezik.

III.8. 18 α -Metoxi-normál-johimbinon 135 és 18 β -metoxi-
-normál-johimbinon 136 redukciója nátrium-
-[tetrahydrido-borát(III)]-tal.

III.8.1. 135 (1,3 g 3,4 mmól) diklórmetán (20 ml) és
metanol (80 ml) elegyében készült 0 °C-os oldatához részletek-
ben NaBH_4 -ot adunk, míg VRK kiinduló anyagot már nem jelez.
 CH_2Cl_2 / MeOH (10:0,6) $R_{f135} > R_{f139}$. Az oldatot vákuumban
bepároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmetánba átvesszük.
A nyersterméket (1,25 g 96 %) metanolból átkristályosítva
egységes 139-hez (0,85 g 65 %) jutunk^{*}.

* Ugyancsak a fenti anyaghoz jutunk, ha a redukciót kataliti-
kusan végezzük el. (0,20 g 0,5 mmól 135, 0,2 g 10 %-Pt-C,
25 ml jégecetben). Így 150 mg - a fémhidrides redukcióban
nyert 139-hez mindenben azonos - termékhez jutottunk.

Sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbinek op., IR és ^1H -NMR szinkép adatai

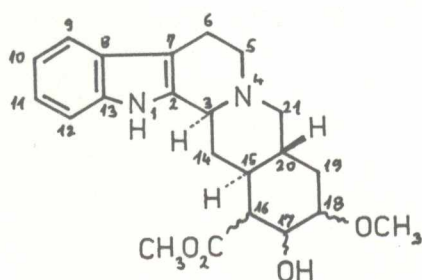
	op	$^{\circ}\text{C}$	<u>137</u>	<u>138</u>	<u>139</u>
			131-133	128-130	182-184
IR cm^{-1}	OH		3480-	3500-	3450-
	NH		-3200-	-3150	-3200
	Bohlmann sávok		2700-	2700-	2680-
			-2850	-2850	-2850
^1H -NMR	CO_2CH_3		1725	1725	1735
	indol NH	1H	10,30	10,60	10,70 s
	aromás protonok	4H	7,13-7,65	7,12-7,65	7,10-7,65
	$\text{C}_{17}\text{-H}$	1H	4,41 t	3,97 q	4,43 m
			$J_{ae} + J_{ee} = 3\text{Hz}$	$J_{ae} = 3\text{Hz}$ $J_{aa} = 13\text{Hz}$	$J_{ae} = 4\text{Hz}$
	$\text{C}_{18}\text{-H}$	1H	3,59 q	3,46 m	3,45 q
			$J_{ee} = 3\text{Hz}$ $J_{ea} = 5\text{Hz}$	$J_{ee} + J_{ea} = 4\text{Hz}$	$J_{ea} = 3\text{Hz}$ $J_{aa} = 10\text{Hz}$
	CO_2CH_3	3H	3,70 s	3,77 s	3,72 s
	OCH_3	3H	3,21 s	3,23 s	3,28 s

Sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbinek tömegspektrumai

m/l	<u>137</u>	<u>138</u>	<u>139</u>	M - x
384	100	100	100	M
383	100	100	100	M-1
369	1	2	2	M-15
353	2	5	4	M-31
325	4	5	2	M-59
323	1	1	2	
184	10	10	25	
170	10	15	25	
169	15	25	30	
156	10	15	20	
144	8	8	15	
143	6	8	15	

Sztereoizomer 18-metoxi-normál-johimbinek
 ^{13}C -NMR spektrumai (δ)

Szénatom	<u>137</u>	<u>138</u>	<u>139</u>
6	21,75	21,64	21,70
19	26,88	30,67	28,52
14	33,79	33,72	33,73
15	35,78	42,13	35,43
20	33,97	33,41	38,24
CO_2CH_3	51,22	51,22	51,32
5	52,89	52,57	52,73
16	48,14	51,52	51,42
OCH_3	55,94	56,83	55,49
3	60,30	59,47	60,07
21	61,36	60,67	61,08
17	68,25	72,84	67,02
18	78,14	78,45	80,11
7	106,48	106,32	106,47
12	111,03	110,85	111,03
9	117,40	117,35	117,38
10	118,35	118,24	118,32
11	120,29	120,24	120,28
8	126,94	126,74	126,89
2	135,49	135,29	135,36
13	136,28	136,04	136,25
$\text{C}=\text{O}$	173,69	174,34	172,41



III.8.2. 136 (1,28 g 3,3 mmól) diklórmétán (10 ml) és metanol (60 ml) elegyében készült 0 °C-os oldatához részletekben NaBH_4 -ot adunk, míg kiinduló anyag már nincs jelen. VRK: CH_2Cl_2 / MeOH (10:0,6) $R_{f136} > R_{f138} > R_{f137}$. Az oldat bepárlása után nyert maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba át vesszük. A nyerstermék (1,05 g 82 %) 138:137 3:1 arányu keveréke. Preparatív elválasztás után PRK: ciklohexan-éter-metanol (30:50:10) a 137-et (0,18 g 14 %), és a 138-at (0,61 g 47 %) tisztán elkülönítve nyerjük.

III. 9. Metil-[17 α -acetoxi-18 α -metoxi-normáljohimbán-16 α -karboxilát] 140 előállítása

139 (126 mg 0,33 mmól) abs.piridines (3 ml) oldatához frissen desztillált ecetsavanhidridet (0,3 ml 2,9 mmól) adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk. Kiválik a 140 (90,5 mg 64,3 %).

op: 266-268 °C piridinből

Analizis $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 426,50

Számított: C 67,58 % H 7,09 % N 6,57 %

Talált : C 67,46 % H 6,95 % N 6,27

MS: m/e (%) 426(100), 425(78), 411(0,6), 397(1,3), 395(2,1), 384(9), 383(8,4), 367(3,6), 307(1,4), 184(10), 170(9,6), 169(10), 156(7,8), 144(6), 143(4,5).

IR(KBr): 3350(NH), 2780-2900 (Bohlmann sávok)

1735 (CO_2CH_3)

^1H -NMR (C_6D_6): 10,75 (s, 1H, indol NH), 7,05-7,60 (m, 4H, aromás protonok), 5,80 (t, 1H, $J_{\text{ea}}=3\text{Hz}$, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 3,72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,28 (s, 3H, OCH_3), 1,97 (s, 3H, COCH_3).

III.10. Metil-[18 α -metoxi-apo-normáljohimbán-16-karboxilát]141 előállítása

139-et (80 mg 0,2 mmól) 2N nátrium-metilátban (10 ml) refluxáltatunk 8 órán át. VRK; CHCl_3 / metanol (12:1) R_f 141 > R_f 139 tanúsága szerint a kiindulási anyag és a keletkező termék a reakció során elhidrolizál. A reakcióelegyet külső hűtés mellett hidrogén-kloriddal telített metanollal semlegesítjük, majd diazometán diklórmétános oldatával kezeljük, és egy órán át állni hagyjuk. A diazometán felesleget ecetsavval elbontjuk, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük, majd PRK-val tisztítjuk. Visszanyerünk 139-et (37 mg 46 %) és tiszta, amorf 141-hez jutunk (18 mg 23 %).

MS: m/e (%) 366(10), 365(92), 351(55), 335(25), 334(27),
332(33), 184(35), 170(22), 169(28),

IR(KBr): 3320(NH), 2750-2850 (Bohlmann sávok)
1715 (CO_2CH_3), 1640 (C=C).

III.11. Metil-[17 α , 18 α -dihidrox-normáljohimbán-16 α -karboxilát]144 előállítása

III.11.1. 139 (0,25 g 0,65 mmól) diklórmétános (100 ml) oldatához 0 °C-on bór(III)-bromidot (0,90 g 0,34 ml 3,6 mmól) adunk. A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük, majd egy éjszakán át jégszekrényben állni hagyjuk. VRK: CH_2Cl_2 /metanol (10:1) R_f 139 > R_f 144. Feldolgozáskor külső hűtés mellett 10 %-os NH_4OH oldattal semlegesítjük, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket (0,17 g 71 %) PRK-val tisztítjuk, és tiszta 144-hez (0,13 g 54 %) jutunk.

op.: 290-292 °C metanolból

IR (KBr): 3250-3500 (NH,OH), 2750-2850 (Bohlmann sávok)
1720 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,4 (s, 1H, indol NH), 7,45-6,9 (m, 4H, aromás protonok) 4,42 (t $J_{\text{ea}} = 4\text{Hz}$ $\text{C}_{17}\text{-H}$) 3,82 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,65 (1H $J_{\text{ea}} + J_{\text{aa}} = 10\text{Hz}$ $\text{C}_{18}\text{-H}$)

III.11.2. 139-et (0,30 g 0,78 mmól) 48 %-os hidrogén-bromidban (25 ml) szuszpendálunk, majd 2,5 órán át 100°C -on kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot metanolban (5 ml) oldjuk, és éteres diazometánnal kezeljük. Bepárlás után a nyersterméket (0,19 g 65,7 %) PRK-val tisztítjuk és tiszta 144-hez (0,14 g 50 %) jutunk, amely minden fizikai tulajdonságában megegyezett a III.11.1-ben nyert anyaggal.

III.12. Metil-[17 β , 18 β -dihidroxinormáljohimbán-16 α -karboxilát] 143 előállítása

III.12.1. 138 (100 mg 0,26 mmól) diklórmétános (20 ml) oldatához 0°C -on bór(III)bromidot (0,35 g 0,13 ml 1,4 mmól) adunk. A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük, majd egy éjszakán át jégszekrényben állni hagyjuk. VRK: CH_2Cl_2 / metanol R_f 138 $>$ R_f 143. A reakció teljessé tételéhez további bór(III)-bromidot (0,25 g 0,1 ml 1,0 mmól) adunk a reakcióelegybe, és egy további éjszakán át állni hagyjuk. Feldolgozás III.11.1. szerint, 143 (34 mg 35 %) op: $274\text{-}76^\circ\text{C}$ metanol-éterből IR(KBr): 3270-3500 (NH,OH), 2750-2850 (Bohlmann sávok), 1720 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,36 (s, 1H, indol NH), 7,50-6,97 (m, 4H, aromás protonok), 4,04 (m, 1H, $J_{\text{aa}} = 10\text{Hz}$ $J_{\text{ae}} = 3\text{Hz}$ $\text{C}_{17}\text{-H}$), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,72 (m, 1H, félértékszélesség = 4Hz, $\text{C}_{18}\text{-H}$)

III.12.2. 138 hidrogén-bromidos demetilezése III.11.2. szerint végrehajtva a fenti 143-mal azonos (46 mg 48 %) terméket eredményezett.

III.13. Normál-johimbánvázás rauneszcin sztereoizomerek előállítása.

III.13.1. Metil-[17 α -hidroxi-18 α -(trimetoxi-benzoiloxi)-normáljohimbán-16 α -karboxilát] 147 előállítása.

144 (0,30 g 0,81 mmól) abs.piridinben (15 ml) készült oldatát trimetoxi-benzoilkloriddal (1,04 g 4,5 mmól) 2 órán át 100 °C-on melegítjük. VRK: CH₂Cl₂ / metanol (10:0,6)

R_f 147 > R_f 144. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba át vesszük, vízzel történő mosás, szárítás és bepárlás után nyert terméket metanollal (10 ml) melegen eldörzsöljük, az oldatot szűrjük, és az anyalugot bepárlás után PRK-val benzol/metanol (100:20) tisztítjuk, és tiszta 147-hez (0,31 g 67,8 %) jutunk.

op: 194-196 °C

MS m/e (%) 564(9), 563(7), 546(3), 545(2), 533(2), 532(4), 531(3), 366(2), 365(2), 352(20), 351(24), 308(3), 307(3), 294(9), 293(12), 226(100), 212(93), 211(57), 197(39), 195(41), 155(40), 154(57), 139(30).

IR (KBr) : 3525(OH), 3410(NH), 2770-2840 (Bohlmann sávok)
1710 (C=O), 1585 (Ar)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,94 (s, 1H, indol NH), 7,05 - 7,55 (m, 4H, aromás protonok), 5,11 (m, 1H, J_{aa} = 12Hz J_{ee} = 3Hz, C₁₈-H), 4,50 (t, 1H, J_{ae} = 3Hz, C₁₇-H) 3,90 (s, 9H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃)

III.13.2. Metil-[17 β -hidroxi-18 β -(trimetoxi-benzoiloxi)-normáljohimbán-16 α -karboxilát] 145 és metil-[18 β -hidroxi-17 β -(trimetoxi-benzoiloxi)-normáljohimbán-16 α -karboxilát] 146 előállítása.

143 (0,38 g 0,98 mmól) abs. piridinben (10 ml) készült oldatát trimetoxi-benzoilkloriddal (1,30 g 5,6 mmól) 4 órán át 100 °C-on melegítjük. VRK: CH₂Cl₂ / metanol (10:0,6)

R_f 145 > R_f 146 > R_f 143. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba át vesszük, vízzel történő mosás szárítás és bepárlás után nyert terméket metanollal¹ (5 ml) melegén eldörzsöljük az oldatot szűrjük és az anyalugot bepárlás után PRK-val tisztítjuk.

Termékek 145 (0,35 g 63 %), 146 (0,08 g 14 %).

145 op: 164-167 °C

MS m/e (%): 578(7) M+14^x, 577(5), 563(1), 560(1), 547(3), 546(8), 545(6), 365(1), 352(4), 351(8), 226(100), 212(39), 211(41), 197(15), 195(36), 169(6), 155(19), 154(22)

IR(KBr): 3500-3300 (NH, OH), 2780-2830 (Bohlmann sávok)
1720 (C=O), 1585 (Ar)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,0 (s, 1H, indol NH), 7,5-7,05 (m, 4H, aromás protonok), 5,80 (m, 1H, J_{ea}+J_{ee} = 4Hz C₁₈-H) 4,08 (m, 1H, J_{aa} = 12Hz J_{ae} = 3Hz C₁₇-H) 3,85 (s, 9H, OCH₃) 3,78 (s, 3H, CO₂CH₃).

146 op: 162-165 °C

MS m/e (%): 578(75) M+14, 577(43), 564(22), 563(2), 547(3), 546(2), 367(4), 366(7), 365(9), 352(2), 351(4), 335(4), 289(2), 267(1), 226(100), 212(89), 211(39), 197(32), 195(57), 184(9), 183(9), 181(7), 170(8), 169(14), 156(21), 154(10)

IR (KBr): 3200-3450 (NH, OH), 2750-2850 (Bohlmann sávok),
1720 (C=O) 1580 (Ar)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,35 (s, 1H, indol NH), 7,55-7,05 (m, 4H, aromás protonok), 5,20 (m, 1H, J_{aa} = 12Hz, J_{ae} = 3Hz C₁₇-H), 3,90 (s, 9H, OCH₃), 3,76 (s, 3H, CO₂CH₃)

* A rezerpin-tipusu alkaloidok tömegspektrumában gyakran jelentkezik az M+14 fragmens-csucs, melyet a johimbánváz tercier¹⁴³ nitrogénatomjának intermolekuláris metileződése eredményez.

III.13.3. Metil-[17 α , 18 β -dihidroxi-normáljohimbán-
-16 α -karboxilát] 142 előállítása és trimetoxi-
-benzoilezése

137 III.12.1. szerinti demetilezésekor kapott nyers 142
a III.13.2. reakciókörülményei között kipreparálható terméket
nem eredményezett, csupán az anyag nagymértékű károsodását ta-
pasztaltuk.

III.14. 3 β - {[2-Metoxi-2-(metoxi-karbonil)]-etil}-1,3,4,7,
12,12 $\beta\alpha$ -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]kinolizin-
-2-ilidén-malononitril 148a előállítása.

123 hidroklorid sót (10 g 25,3 mmól) jégecetben (30 ml)
oldunk, és hűtés közben trietil-amint (36 ml), foszforpentoxi-
dot (2 g 14 mmól) és végül malondinitrilt (8 g 121 mmól)
adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 8-10 órán keresztül szoba-
hőmérsékleten állni hagyjuk. VRK: benzol/metanol (8:2)
 R_f 148a > R_f 123. Feldolgozáskor az elegyet éterrel (200 ml)
higitjuk, majd 5 %-os NaOH oldattal összerázzuk. A vizes fázist
éterrel (3x50 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat
vizzel (50 ml) mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A maradékot meta-
nolból (10 ml) kristályosítjuk. Kiválik a 148a (5,55 g 54,5 %),
majd az anyalugot beszűkítve további termék (0,9 g 9 %) nyerhető.
op: 201-202 °C (metanolból)

Analízis: C₂₃H₂₄N₄O₃ 404,45

Számított C 68,30 % H 5,98 % N 13,85 %

Talált C 68,36 % H 6,06 % N 13,83 %

MS: m/e (%) 404(70), 403(40), 389(10), 345(20), 313(2,5), 301(7),
288(55), 209(30), 170(100).

IR (KBr): 3300(NH), 2750-2950 (Bohlmann-sávok)

2260 (C \equiv N konj.), 1730 (C=O), 1600 (C=C konj.).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,18 (s, 1H, indol NH), 7,45-6,82
(m, 4H, aromás protonok), 3,54 (s, 3H, CO₂CH₃)
3,22 (s, 3H, OCH₃).

III.15. 3β -{[2-Metoxi-2-(metoxi-karbonil)]-etil}-
-1,3,4,7,12,12 α -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]
kinolizin-2 β -il-malononitril 149a előállítása.

148a (6 g 14,85 mmól) diklórmétán (30 ml) és metanol (30 ml) elegyében készült 0 °C-os oldatához NaBH₄-ot adunk mindaddig míg a kiindulási anyag el nem fogy. VRK benzol / MeOH (8:2). R_f 148a > R_f 149a. A reakció befejeztével az oldatot ecetsavval (2 ml) megsavanyítjuk, majd bepároljuk. A nyert maradékot pH 8,5-nél át vesszük diklórmétánba. A nyersterméket (5,55 g 92 %) metanolban (10 ml) felvesszük, majd hidrogén-kloriddal telített étert (3 ml) adunk hozzá, így a 149a hidroklorid sója (5,16 g 78,5 %) válik ki.

op: 235-236 °C (metanolból) 149a hidroklorid só

Analízis C₂₃H₂₆N₄O₃·HCl 442,95

Számított C 62,36 % H 6,14 % N 12,65 %

Talált C 62,08 % H 5,88 % N 12,46 %

MS: m/e (%) 406(8), 405(6), 391(3), 375(20), 355(8), 347(30),
341(100), 325(3), 311(25), 211(20), 184(10),
170(15), 169(20), 156(15).

IR(KBr): 3300(NH), 2900-2700 (Bohlmann sávok)

2300 (C≡N), 1740 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): 8,22 (s,1H, indol NH), 7,60-7,07 (m, 4H, aromás protonok), 3,77 3,75 (s,s, 1,5H 1,5H CO₂CH₃), 3,40, 3,38 (s,s, 1,5H 1,5H OCH₃).

III.16. Metil-[3β -{[2-metoxi-2-(metoxi-karbonil)]-etil}-
-1,3,4,7,12,12 α -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]
kinolizin-2 β -il-]cianoacetát 149b előállítása.

123 hidroklorid sót (lg 2,53 mmól) jégecetben (5 ml) oldunk és külső hűtés közben trietilamint (6 ml), foszforpent-oxidot (0,5 g 3,5 mmól) és ciánecetsavmetilésztert (1 ml 11,2 mmól)

adunk az oldathoz. Az elegyet 72 órán át 50 °C-on tartjuk. VRK benzol / MeOH (8:2) $R_{f\text{148b}} > R_{f\text{123}}$. A reakció befejeződése után az elegyhez étert (50 ml) adunk, majd 5 %-os NaOH oldattal összerázzuk. A vizes fázist további éterrel (3x10 ml) extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel (20 ml) mossuk, szárítjuk. Sötétbarna olajos 148b-hez jutunk (0,7 g) melyet nem sikerült kristályosítanunk.

0,10 g nyers 148b-t PRK-val tisztítva sem sikerült a kristályosítás.

IR (KBr): 3350 (NH), 2870-2750 (Bohlmann sávok),
2300 (C≡N konj.), 1740 (C=O), 1610 (C=C konj.).

A fenti reakció nyerstermékeként kapott 148b-t (0,6 g) metanolban (20 ml) oldjuk. 0 °C-on részletekben NaBH₄-ot adunk hozzá a kiindulási anyag eltűnéséig. VRK: benzol / MeOH (8,5:1,5) $R_{f\text{148b}} > R_{f\text{149b}}$. Az ecetsavval (0,2 ml) semlegesített oldatot bepároljuk, pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük. A maradékot metanolban (1 ml) felvéve, hidrogén-kloriddal telített étert adunk hozzá, és így leválik a 149b hidroklorid sója (0,45 g 43,7 % 123-ra számítva).

op: 185-187 °C (metanolból)

MS: m/e (%) 439(95), 438(85), 424(40), 408(9), 380(45), 341(100),
313(8), 225(30), 211(30), 184(25), 171(10),
170(20), 169(25), 156(25)

IR(KBr): 3400(NH), 2950-2800 (Bohlmann-sávok),
2750-2500 (NH⁺), 1745 (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,15 (s, 1H, indol NH), 7,75-7,14 (m, 4H, aromás protonok), 3,72 3,65 (s, s, 1,5H, 1,5H CO₂CH₃) 3,31 3,28 (s, s, 1,5H, 1,5H, OCH₃).

III.17. Metil-[ciano-3β-{[2-metoxi-2-(metoxi-karbonil)]-etil}-1,3,4,7,12,12βα-hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a] kinolizin-2β-il-acetimidát] 150 előállítása és átalakítása 149b-vé

III.17.1. 149a hidroklorid sőt (10,5 g 23,7 mmól) a nedvesség gondos kizárásával abs. metanolban (160 ml) oldunk, melyben előzőleg fém nátriumot (0,7 g 30 mmól) oldottunk. A reakcióelegyet 24 órát át szobahőmérsékleten tartjuk. A VRK: CH_2Cl_2 / MeOH (12:1) R_f 149a > R_f 150 tanúsága szerint a reakció egységesen végbement.

Az oldat 0 °C-ra történő hűtésekor a 150 egy része (2,3 g 22,1 %) kristályosan kiválik.

op: 215-216 °C (metanolból)

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 438,51

Számított: C 65,73 % H 6,70 % N 12,78 %

Talált: C 65,79 % H 6,79 % N 12,85 %

MS: m/e (%) 438(76), 423(100), 406(8), 380(17), 341(69), 339(53), 325(9), 234(11), 226(14), 223(10), 211(17), 184(17), 169(26), 156(21), 143(16)

IR(KBr): 3280(NH), 2750-2860 (Bohlmann sávok)

2240 (C≡N), 1725 (C=O), 1650 (C=N),

IR(DMSO): 2190 (C≡N konj.), 1740 (C=O),

1660-1630 (NH def.), 1600 (C=C konj.)

^1H -NMR (CDCl_3)

indol NH	HN=	NH ₂	CO ₂ CH ₃	OCH ₃
10,55	8,38	6,12	3,78	3,30
10,37	8,36	6,11	3,75	3,28
10,33	8,31	5,89	3,74	3,25
10,30	8,26	5,87	3,70	3,23
$\sum = 1\text{H}$	$\sum = 0,25\text{H}$	$\sum = 1,5\text{H}$	3,66	3,14
			3,63	3,13
			3,62	$\sum = 3\text{H}$
			$\frac{3,61}{\sum = 3\text{H}}$	

III.17.2. A fenti reakció anyalugját 18 %-os HCl-val pH 3-ra savanyítjuk, és egy órán át szobahőfokon állni hagyjuk,

miközben 150 fokozatosan 149b-vé alakul át VRK: CH_2Cl_2 / MeOH (12:1) R_f 149b $>$ R_f 150. Az átalakulás teljes végbemenetele után az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, és 149b-t hidroklorid sója formájában (7,57 g 67,1 %) izoláljuk. A 150 \rightarrow 149b átalakulás tehát 86 %-os termelésű. A kapott termék minden fizikai tulajdonságában megegyezett a III.16. reakcióban kapott termékével.

18.1. Metil-[2-metoxi-3-{2 β [(metoxi-karbonil)-metil]-1,3,4,7,12,12 $\beta\alpha$ -hexahidro-2H,6H-indolo[2,3-a]kinolizin-3 β -il}-propionát] 154 előállítás és elválasztása diasztereomer párokká.

149b hidroklorid sót (5,0 g 10,5 mmól) külső hűtés mellett 5 %-os NaOH oldat (100 ml) és kevés metanol (3-5 ml) elegyében oldjuk, majd egy éjjelen át jégszekrényben állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet cc HCl-val pH 3-ra savanyítjuk, majd vákuumban bepároljuk és azeotrop desztillációval vízmentesítjük. Az így kapott anyagot abs.dimetilformamidban (80 ml) szuszpendáljuk, és 2 órán át 120 °C-on tartjuk. A dekarboxilezést VRK-val követjük izoamilalkohol /MeOH/ NH_4OH (5:4:2) R_f 152 $>$ R_f 151. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot abs. metanolban (50 ml) oldjuk. A szervesetlen sókat szűrővel eltávolítjuk, az oldatot pedig külső hűtés mellett sósavgázzal telítjük, majd vízfürdőn 1 órán át refluxáltatjuk. Ezt az eljárást többször megismételjük, amíg az észterezés teljessé nem válik*. VRK benzol / MeOH (8:2) R_f 154 $>$ R_f 152. Az oldat bepárlásával 154 hidroklorid sójához (3,8 g 80,2 %) jutunk, melyből a 154 bázis (2,9 g 66,7 %) felszabadítható.

* Ez utóbbi lépés másként is végezhető. Előbb 152 nitrilcsoportját elhidrolizáljuk 10 %-os NaOH-ban, majd a terméket szobahőmérsékleten észterezzük katalitikus mennyiségű hidrogénklorid jelenlétében 154-gyé.

op: 196-197 °C (metanol) 154 hidroklorid sója

MS: m/e (%) 414(95), 413(100), 399(90), 384(30),
383(50), 369(20), 355(35), 341(20), 312(20),
311(10), 297(12), 283(12), 269(10), 211(50),
184(50), 170(50), 169(40), 168(20).

IR (KBr): 3200 (NH), 2780-2900 (Bohlmann-sávok)
2450-2700 (NH⁺), 1725 (C=O), 1720 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) 7,92 (s, 1H, indol NH), 7,0-7,65 (m, 4H,
aromás protonok), 3,74 3,76 (s, s, 3H, 3H,
CO₂CH₃), 3,40, 3,41 (s, s, 1,5H, 1,5H
OCH₃).

154 elválasztása R(S)-154 és S(R)-154 diasztereo-
merekké PRK (PF₂₅₄₊₃₆₆ Kieselgel-Merck adszorbens, 1 mm
rétegvastagságú 20x20 cm-es lapon, melyet elválasztás előtt
frissen aktiválunk) CH₂Cl₂/MeOH (100:5) termelés 65 %
R_f R(S)-154 > R_f S(R)-154
S(R)-154 op: 202-203 °C (hidroklorid só metanol-éterből)

¹H-NMR (CDCl₃) nagy felbontás OCH₃ ≈ δ 3,40 (s, 3H)
R(S)-154 op: 198-199 °C (hidroklorid só metanol-éter)
¹H-NMR (CDCl₃) nagy felbontás OCH₃ ≈ δ 3,40 (s, 3H)

A két NMR mintát egyesítve visszkapjuk az OCH₃
jelre a két δ 3,40 δ 3,41 jelet (s, s 1,5H, 1,5H).

A két diasztereomer S(R)-154 és R(S)-154 az alábbi
körülmények között állandóknak bizonyultak, egymással át nem
alakíthatók.

- a/ R(S)-154 (20 mg), 4 ml 2N NaOCH₃/szobahőfok / 2 hét
b/ R(S)-154 (20 mg), 4 ml 2N NaOCH₃/ 60 °C / 5 óra

A fenti reakciók végén S(R)-154 izomert VRK segítségével
a reakcióelegyben kimutatni nem tudtunk. Hasonló eredményt
kaptunk, ha az epimerizációs kísérletek S(R)-154-ből kiindulva
végeztük el.

III.19. 18-Metoxi-allojohimbinon-nitril (155 és 156)
előállítása.

A III.18.1. reakció szerint eljárva, a dekarboxilezés után nyert 152-t éteres diazometán oldattal észterezzük VRK: benzol/MeOH (8:2) R_f 153 > R_f 152. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot abs.dimetilszulfoxidban (20 ml) oldjuk, és szublimált kálium-terc-butilátot (3g 26,8 mmól) adunk az oldathoz. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd ecetsavval semlegesítjük és vákuumban szárazra pároljuk. VRK: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1,5) R_f 153 > R_f 155+156. A maradékot kloroformmal (3x30 ml) digeráljuk, a kloroformos oldatot vízzel (2x20 ml) mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A kapott olajat metanolban (5 ml) felvesszük, és víz hozzáadására leválik 155 és 156 keveréke (1,55 g 42,2 %)
op: 198-200 °C (metanol-viz)
MS: m/e (%) 349(100), 348(98), 334(6), 170(12), 169(11)
IR(KBr) 3350(NH), 2750-2900 (Bohlmann sávok)
2260 (C≡N), 2210 (C≡N konj.), 1715 (C=O), 1620(C=C konj.)
¹H-NMR (CDCl_3): 8,78 (s, 1H, indol NH), 7,66-7,08
(m, 4H, aromás protonok), 3,37 3,45
(s,s, 3H, OCH_3).

III.20. 18β-Metoxi-allojohimbinon 157 és 18α-metoxi-
allojohimbinon 158 előállítása.

154-ből (1 g 2,4 mmól) kiindulva, annak abs.benzolban (50 ml) készített oldatát azeotrop desztillációval víztele-
nitjük, szublimált kálium-terc-butilátot (0,56 g 5 mmól)
teszünk az oldathoz, és az azeotrop desztillációt még néhány
percig folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet 2,5 órán át fény,
hő és nedvesség kizárásával forraljuk. A reakcióelegyet le-
hűtjük, jégecet (0,3 ml) adunk hozzá, és vákuumban bepárol-

juk. A maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba át vesszük, utóbbit
vizzel mossuk, szárítjuk bepároljuk. A nyers termék (0,59 -
- 0,64 g 65-70 %) összetétele, a keletkezett 157 és 158
aránya függ a kiindulási anyagtól. Tisztítás PRK-val:
benzol / MeOH (100:15) R_f 158 > R_f 157.

Kiindulási anyag	Nyers termék		Elválasztás után kapott			
			<u>157</u>	ill.	<u>158</u>	
<u>154</u>	0,62 g	67,6 %	0,30 g	32,7 %	0,16 g	17,4
S(R)- <u>154</u>	0,64 g	69,8 %	0,51 g	55,8 %	-	
R(S)- <u>154</u>	0,62 g	67,6 %	0,15 g	16,3 %	0,34 g	37,1

157 op: 183-185 °C (éter-petroléterből)

op: 222-223 °C (hidroklorid só metanolból)

MS: m/e (%) 382(38), 381(24), 367(7), 365(5), 355(11),
351(20), 350(15), 349(14), 338(6), 337(5),
335(4), 325(20), 324(100), 323(77), 309(19),
307(8), 293(7), 281(7), 235(16), 221(21), 211(50),
184(42), 170(36), 169(38), 156(34).

IR (CHCl₃): 3470 (NH), 2750-2900 (Bohlmann-sávok)

1740 (CO₂CH₃ váll), 1720 (C=O),

1660, 1620 (enol β-ketoészter).

¹H-NMR (CDCl₃)

		CO ₂ CH ₃	OCH ₃	C ₁₈ -H	OH	tautomer hányad
keto-forma	A _t	3,52 s	3,44 s	4,08 q	-	0,6
enol-forma	A _t	3,37 s	3,29 s	3,98 q	12,8	0,4

$J_{a,e} = 3\text{Hz}$

$J_{a,a} = 12\text{Hz}$

138 op: 168-169 °C (éter-petroléterből)

op: 230-231 °C (hidroklorid só metanol éterből)

MS: m/e(%) 382(18), 381(12), 367(4), 365(4), 351(8),
350(7), 349(7), 338(9), 337(9), 335(2), 325(22),
324(100), 323(92), 309(15), 307(6), 293(12), 281(6),
235(8), 221(10), 211(18), 184(14), 170(18), 169(23),
156(19).

IR(CHCl₃): 3470 (NH), 2750-2870 (Bohlmann-sávok)
1720 (C=O), 1660, 1620 (enol β-ketoészter)

¹H-NMR (CDCl₃)

	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	C ₁₈ -H	OH	tautomer-hányad
keto-forma A _t	3,62 s	3,52 s		-	0,2
enol-forma A _t	3,58 s	3,47 s	3,68 t	12,7	0,8
$J_{ee} \approx J_{ea} = 3\text{Hz}$					

III.20.2. Epimerizációs kísérletek:

158-at (50 mg 0,13 mmól) 0,5 N NaOCH₃ oldatban (4 ml) egy héten át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet PRK-val tisztítva 157-et (21 mg 42 %) és változatlan 158-at (8 mg 16 %) izoláltunk.

Ha 158 epimerizációját 60 °C-on végezzük a fenti 157:158 = 7:3 arány már 4-5 órai melegítéssel beáll.

Ugyanezt a 157:158 = 7:3 egyensúlyi arányt tapasztaltuk akkor is, ha 157-ből kiindulva végeztük az epimerizációt a fentiek szerint.

Az epimerizációt a gyűrűzárás körülményei között végezve (10 mg 158, 3 ml benzol, 10 mg KOBu_t 2,5 óra reflux.) kb. 30 %-os 158 → 157 átalakulás figyelhető meg.

III.21. 18β-Metoxi-allojohimbon 159 és 18α-metoxi-allojohimbon 160 előállítása.

III.21.1. 157 (0,32 g 0,84 mmól) 50 %-os vizes metanolban készült (20 ml) oldatához kálium-hidroxidot (0,16 g 2,8 mmól) adunk, és egy órán át refluxáltatjuk. VRK: CH_2Cl_2 / MeOH (12:1) R_f 157 > R_f 160 > R_f 159. Az oldatot bepároljuk, a maradékot pH 9-nél diklórmétánba átvesszük, melynek mosás, szárítás és bepárlás utáni maradékából diklórmétánnal eldörzsölve 159 kristályosan kiválik (0,14 g 51,6 %). Az anyalug PRK-s elválasztása további 159-et (30 mg 11 %) és 160-at (10 mg 3,7 %) eredményez.

159 op: 248-249 °C (metanol-viz)

MS: m/e (%) 324(100), 323(98), 309(6), 294(50), 293(70), 281(3), 279(3), 265(4), 235(8), 233(9), 223(10), 221(8), 211(25), 184(14), 170(25), 169(30), 155(20)

IR (KBr): 3320 (NH), 2750-2970 (Bohlmann-sávok)
1720 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6): 11,53 (s, 1H, indol NH) 7,43-6,90 (m, 4H, aromás protonok) 3,92 (m, 1H, $J_{aa} + J_{ae} = 11\text{Hz}$, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,35 (s, 3H, OCH_3)

160 op: 192-195 °C (metanol-viz)

MS: m/e (%) 324(100), 323(84), 309(25), 293(12), 211(13), 193(10), 169(18), 156(15), 143(10).

IR(KBr): 3400(NH), 2750-2900 (Bohlmann-sávok)
1700 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,66 (s, 1H, indol NH), 7,50-7,05 (m, 4H, aromás protonok), 3,35 (t, 1H, $J_{ae+ee} = 3\text{Hz}$ $\text{C}_{18}\text{-H}$), 3,32 (s, 3H, OCH_3)

III.21.2. 158 (0,35 g 0,91 mmól) 50 %-os vizes metanolban készült (20 ml) oldatához kálium-hidroxidot (0,16 g 2,8 mmól) adunk és egy órán át refluxáltatjuk. A III.21.1. reakciónak megfelelő feldolgozás eredményeként e reakcióból is kristályos

159-hez (0,12 g 40,4 %) jutottunk, mely az előző reakcióból nyert 159-cel olvadáspont depressziót nem adott, - spektroszkópiai adatai is megegyeznek. Az anyalug PRK-s elválasztása további 159-et (35 mg 11,8 %) és 160-at (28 mg 9,4 %) eredményezett.

III.21.3. 157-et (100 mg 0,26 mmól) metancl (10 ml) és 10 %-os sósav (10 ml) elegyében refluxáltatunk 5 órán keresztül. A reakcióelegy bepárlása után nyert maradékot át vesszük diklórmétánba, majd PRK-val tisztítjuk. Tiszta 159-hez (30 mg 35 %) és 160-hoz (4 mg 4,6 %) jutunk.

Hasonló eredményre vezet 158 savas hidrolizise és dekarboxilezése is.

III.21.4. Epimerizációs kísérletek.

159-et (50 mg 0,15 mmól) 0,5 N NaOCH_3 oldatban (15 ml) refluxáltatjuk 1 órán keresztül. VRK: CH_2Cl_2 / MeOH (12:1) R_f 160 > R_f 159. PRK-val feldolgozva a reakcióelegyet változatlan 159-hez (34 mg 68 %) és 160-hoz (5,5 mg 11%) jutunk.

Ugyanez az egyensúly áll be 0,5 N NaOCH_3 -oldatban szobahőmérsékleten 24 óra alatt.

Hasonló eredményre vezet - 159:160 = 8,5:1,5 epimerizációs egyensúly beállításához 160 bázikus közegben végzett epimerizációja, valamint mind 159, mind 160 metanolban, katalitikus mennyiségű hidrogén-klorid jelenlétében végzett epimerizációja is.

III.22. Metil-[17 β -hidroxi-18 β -metoxi-allojohimbán-16 β -karboxilát] 161

Metil-[17 β -hidroxi-18 β -metoxi-allojohimbán-16 α -karboxilát] 162

Metil-[17 β -hidroxi-18 α -metoxi-allojohimbán-16 β -karboxilát] 165

Metil-[17 α -hidroxi-18 α -metoxi-allojohimbán-16 β -karboxilát] 166

Metil-[17 α -hidroxi-18 α -metoxi-allojohimbán-16 α -karboxilát] 167 előállítása.

III.21.1. A redukció általános előirata.

60 mg (0,16 mmól) β -ketoésztert metanol (10 ml) diklórmetán (5 ml) elegyében oldunk, és 0 °C-on részletekben NaBH_4 -at adagolunk hozzá. A reakcióelegy pH-ját 8,5-en tartjuk jégecet (0,1 ml) szakaszos beadagolásával*. VRK: ciklohexán/éter/MeOH (5:10:1,5) $R_f \underline{165} \gg R_f \underline{161} \geq R_f \underline{162} \gg R_f \underline{166} \approx R_f \underline{167}$, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (12:1) $R_f \underline{165} > R_f \underline{161} \gg R_f \underline{162} > R_f \underline{166} \approx R_f \underline{167}$, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (15:2) $R_f \underline{165} > R_f \underline{161} \approx R_f \underline{162} > R_f \underline{166} > R_f \underline{167}$. A reakció végpontján a NaBH_4 felesleget jégecettel elbontjuk, az oldatot bepároljuk, a maradékot pH 9-nél diklórmétánba át vesszük, a nyersterméket (45-50 mg 75-83 %) PRK-val szétválasztjuk. $\underline{165}$ tiszta előállítása, $\underline{161}$ és $\underline{162}$ valamint $\underline{166}$ és $\underline{167}$ elválasztása egymástól, csak ismételt PRK-val oldható meg, ezért a mért termelési adatok nem tükrözik a tényleges mennyiségi viszonyokat. Az alábbi táblázatban a redukciós reakció során nyert termékek képződési arányait tüntetjük fel a különböző kiindulási anyagok függvényében.

A redukció termékaránya VRK alapján a kiindulási anyag függvényében

Kiindulási anyag	Reakció idő	$\underline{161}$	$\underline{162}$	$\underline{165}$	$\underline{166}$	$\underline{167}$
$\underline{157}$	0,5 ó	60	40	-	-	-
$\underline{158}$	2 ó	6	4	63	25	2
$\underline{154}$ gyűrűzárásának nyers terméke pH=8,5	1 ó	40	26	23	10	1
$\underline{154}$ gyűrűzárásának nyers terméke pH > 9	4 ó	49	25	18	6	2

* Végeztünk olyan kísérletet is, mikor nem adagoltunk a reakcióelegybe jégecetet, hagytuk az oldat pH-ját 9-10-re emelkedni (lásd táblázat).

A redukció izolált termékeinek mennyiségi viszonyai

Kiindulási anyag	Reakció idő	161		162		165		166		167	
		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
157	0,5 ó	28	47	19	32	-	-	-	-	-	-
158	2 ó	4	7	3	5	28	47	9	15	1	2
154 gyűrűzárásának nyers terméke pH≈8,5	1 ó	19	32	13	22	12	20	4	7	4	1
154 gyűrűzárásának nyers terméke pH>9	4 ó	22	37	14	23	8	13	2	3	1,5	2,5

A táblázatban foglalt adatok kerekített értékek. 166 és 167 mindig ismételt PRK-val voltak elválasztva, így termelési értékeik csupán közelítőek.

Szttereoizomer 18-metoxi-allojohimbinek op., IR és ¹H-NMR szinkép adatai

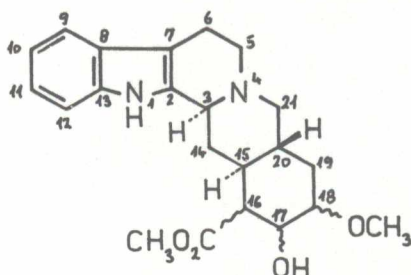
	<u>161</u>	<u>162</u>	<u>165</u>	<u>166</u>	<u>167</u> *
op.	243-245	166-168	230-232	210-212	155-158
¹³ C					
OH	3580	3200-	3280-	3560-	3250-
NH	3420	-3340	-3480	-3430	-3550
IR					
Bohlmann-sávok	2750-	2780-	2780-	2750-	
	-2850	-2850	-2850	-2850	-
CO ₂ CH ₃	1735	1735	1730	1735	1735
¹ H-NMR					
indol NH	1H	8,74 s	9,13 s	9,65 s	8,52
aromás protonok	4H	6,97-7,50	6,95-7,47	6,95-7,45	7,0 - 7,52
C ₁₇ -H		4,50 t	4,32 t	4,26 t	3,87 q
		J _{ae} = 3Hz	J _{ee} +J _{ea} =3Hz	J _{ae} = 3Hz	J _{ea} = 4Hz
				J _{aa} = 11Hz	
C ₁₈ -H	1H	3,44 q	3,51 q	3,48 t	3,52
		J _{ae} = 3Hz	J _{ae} = 3Hz		
		J _{aa} = 12Hz	J _{aa} = 12Hz	J _{ee} + J _{ea} =4Hz	J _{ee} +J _{ea} =3Hz széles jel
CO ₂ CH ₃	3H	3,84 s	3,76 s	3,85 s	3,82 s
OCH ₃	3H	3,41 s	3,38 s	3,36 s	3,32 s
					3,35 s

* 167 oldatban A_{C2} konformációju

Sztereoizomer 18-metoxi-allojohimbinek
¹³C-NMR spektrumai

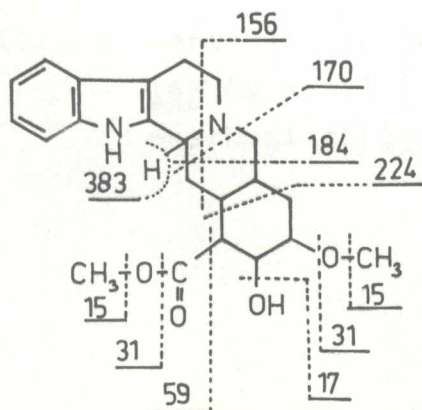
Szénatom	<u>161</u>	<u>162</u>	<u>165</u>	<u>166</u>	<u>167</u>
6	21,74	21,54	21,67	20,83	16,59*
19	26,44	26,02	24,63	27,62	30,63
14	28,42	36,99	28,17	28,33	31,78
15	35,30	35,52	35,42	33,64	36,91
20	35,43	32,86	30,63	29,99	33,00
CO ₂ CH ₃	51,37	51,91	51,32	51,62	51,76
5	53,20	53,22	53,19	52,81	51,28
16	48,47	50,25	45,15	46,53	50,88
OCH ₃	55,25	55,80	56,00	56,59	56,69
3	60,90	60,75	60,91	59,17	51,47*
21	60,90	60,75	60,91	59,41	53,51*
17	65,48	67,11	66,42	68,82	72,74
18	80,77	78,69	79,29	79,65	78,25
7	106,25	107,17	106,23	106,58	106,41
12	110,95	111,01	110,99	111,10	111,15
9	117,28	117,75	117,27	117,65	117,49
10	118,25	118,79	118,26	118,69	118,54
11	120,17	120,73	120,18	120,74	120,58
8	126,83	127,23	126,79	126,94	127,32
2	135,98	135,44	136,03	136,38	132,90
13	136,18	136,27	136,18	136,38	135,96
C=O	172,47	169,57	173,59	173,79	174,14

A * -gal jelzett szénatomok
 érzékelik az uralkodó
 A_{C2} konformációt.



Sztereoizomer 18-metoxi-allojohimbinek tömegspektrumai

m/e	<u>161</u>	<u>162</u>	<u>165</u>	<u>166</u>	<u>167</u>	M-X
384	100	100	100	100	100	M
383	92	80	95	81	93	M-1
369	6,6	5,9	6,8	12	1,5	M-15
367	1,1	1,0	1,4	3,9	0,8	M-17
365	1,1	0,8	1,0	1,0	0,5	M-1-18
353	6,7	5,6	7,2	9,6	2,7	M-31
351	1,8	22	-	4,0	5,7	M-33
350	-	-	-	1,0	4,7	M-34
335	-	1,2	1,5	-	-	M-49
326	-	1,0	-	4,2	2,1	M-58
325	1,3	2,4	-	5,7	4,1	M-59
254	3,3	7,3	-	4,3	-	M-130
237	4,8	3,3	4,2	1,2	2,2	M-147
235	1,4	2,4	1,5	1,0	1,0	M-149
224	4,2	3,3	4,2	1,2	-	M-160
223	4,0	3,9	4,1	1,3	-	M-161
211	3,6	4,3	-	1,8	-	M-163
184	5,8	7,4	7,5	3,9	7,8	
170	7,1	9,3	9,2	7,9	9,1	
169	10,0	12,0	12,2	9,3	11,0	
156	7,2	8,9	9,2	7,1	8,6	



III.22.2. Epimerizációs kísérletek

161-et (70 mg 0,18 mmól) 2N NaOCH₃ oldatban (10 ml) refluxáltatjuk 2 órán keresztül. VRK: CHCl₃/MeOH (12:1) $R_f \text{ } \underline{169} > R_f \text{ } \underline{161} > R_f \text{ } \underline{162}$. A reakcióelegyet külső hűtés mellett jégecettel semlegesítjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük. A nyersterméket (47 mg 67 %) PRK-val szétválasztjuk.

162-t (9,1 mg 13 %) és változatlan 161-et (28 mg 40 %) kapunk.

Ugyanez az egyensúly áll be 24 órai szobahőmérsékletű állás eredményeként is.

Hasonló epimerizációs egyensúly - $\underline{161}:\underline{162} = 3:1$ - beállításához vezetett a 162-ből kiindulva elvégzett epimerizációs kísérlet is.

165 az adott körülmények között nem epimerizál, a reakcióelegyből a kiindulsái anyag változatlanul visszanyerhető.

167-et (40 mg 0,1 mmól) 2N NaOCH₃ oldatban (5 ml) refluxáltatjuk 2 órán keresztül. VRK: CH₂Cl₂/MeOH (15:2) $R_f \text{ } \underline{166} > R_f \text{ } \underline{167}$ szerint 167 maradéktalanul átalakul. A reakcióelegyet külső hűtés mellett jégecettel semlegesítjük, majd vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük. A nyersterméket (28,8 mg 72 %) PRK-val tisztítjuk és tiszta 166-hoz (23 mg 57,5 %) jutunk.

A fenti reakciót 166-tal elvégezve, az anyag változatlanul visszanyerhető a reakcióelegyből - epimerizáció nem megy végbe.

III.23. Metil-[18 β -metoxi-apo-allojohimbán-16-karboxilát] 169 és metil-[18 α -metoxi-apo-allojohimbán-16-karboxilát] 170 előállítása.

III.23.1. 161-et (115 mg 0,3 mmól) 2N NaOCH₃ oldatban (10 ml) refluxáltatunk 6 órán keresztül. VRK: CHCl₃/MeOH (12:1) $R_f \underline{169} > R_f \underline{161} > R_f \underline{162}$. A reakció teljes végbementele után külső hűtés mellett az oldatot jégecettel semlegesítjük, vákuumban bepároljuk. A maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük, a nyerstermék (84 mg 73 %) PRK-val tisztítjuk. A nyert 169 (68 mg 59 %) éterből kristályosítható.

op: 161 - 163 °C (éterből)

op: 231 - 233 °C (hidroklorid só, metanol-éterből)

MS: m/e (%) 366(100), 365(90), 351(60), 335(25), 334(30), 333(32), 307(4), 184(30), 170(20), 169(30), 156(60).

IR (KBr): 3350 (NH), 2800-2900 (Bohlmann sávok)

1710 (CO₂CH₃), 1640 (C=C).

¹H-NMR (CDCl₃) 7,8 (s, 1H, indol NH) 6,9 - 7,45 (m, 4H aromás protonok), 7,16 (d 1H J = 4Hz, C = C-H) 4,10 (m, 1H, félértékszélesség = 13Hz, C₁₈-H), 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,38 (s, 3H, OCH₃).

III.23.2. 165-ből a fentiek szerint eljárva 57 %-os termeléssel juthatunk 170-hez.

op : 150 - 152 °C (éterből)

op: 224 - 226 °C (hidroklorid só, metanol-éterből)

MS: m/e (%) 366(8), 365(6), 334(95), 333(100), 319(80), 303(30), 302(40), 291(12), 235(30), 223(40), 221(30), 184(25), 170(35), 169(30), 156(20)

IR (KBr): 3400 (NH), 2720 - 2850 (Bohlmann-sávok)

1710 (CO₂CH₃) 1640 (C=C)

¹H-NMR (CDCl₃) 7,78 (s, 1H, indol NH) 6,95 - 7,50 (m, 4H aromás protonok) 7,22 (d, 1H J=4Hz, C=C-H), 3,85 (m, 1H, C₁₈-H), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃) 3,42 (s, 3H, OCH₃).

III.24. Metil-[17 β , 18 β -dihidroxi-allojohimbán-16 β -karboxilát]171 Metil-[17 β , 18 β -dihidroxi-allojohimbán-16 α -karboxilát] 172 Metil-[17 β , 18 α -dihidroxi-allojohimbán-16 β -karboxilát]173 előállítása.

III.24.1. A hidrogén-bromidos demetilezés általános előirata

A hidroxi-észtereket (161, 162 vagy 165) (200 mg 0,53 mmól) 48 %-os hidrogén-bromidban (10 ml) szuszpendáljuk, majd 2,5 órán át 100 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot metanolban (5 ml) oldjuk és éteres diazometánnal kezeljük. Bepárlás után a nyersterméket PRK-val tisztítjuk: CH₂Cl₂ / metanol (120:15) és így az alábbi termeléssel jutunk a megfelelő diolokhoz (171,172 vagy 173).

Kiindulási anyag		Termék		Termelés
200 mg	<u>161</u>	102 mg	<u>171</u>	53 %
200 mg	<u>162</u>	77 mg	<u>172</u>	40 %
		+ 21 mg	<u>171</u>	11 %
200 mg	<u>165</u>	104 mg	<u>173</u>	54 %

III.24.2. A bór(III)-bromidos demetilezés általános előirata.

A hidroxi-észterek (161, 162 vagy 165) (100 mg 0,26 mmól) diklórmetános oldatához 0 °C-on bór(III)-bromidot (0,35 g 0,13 ml 1,4 mmól) adunk. A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük, majd egy éjszakán át jégszekrényben állni hagyjuk. FELDOLGOZÁSKOR külső hűtés mellett 10 %-os NH₄OH oldattal semlegesítjük, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel

mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket PRK-val tisztítva jutunk a tiszta diolokhoz (171, 172 vagy 173).

Kiindulási anyag	Termék	Termelés
100 mg <u>161</u>	58 mg <u>171</u>	61 %
100 mg <u>162</u>	44 mg <u>172</u>	46 %
100 mg <u>165</u>	31 mg <u>173</u>	30 %

		<u>171</u>	<u>172</u>	<u>173</u>
		266-270 °C	242-244 °C	232-235 °C
IR	op:			
	OH	3600-	3500-	3550-
	NH	-3150	-3170	-3170
	Bohlmann-sávok	2750- -2850	2750- -2850	2700- -2850
	CO ₂ CH ₃	1735	1735	1735
¹ H-NMR	indol NH	9,32 s	9,50 s	9,80 s
	aromás protonok	6,95-7,45	6,95-7,50	6,92-7,45
	C ₁₇ -H 1H	4,32 t	4,32 t	4,10 t
		J _{ea} =3Hz	J _{ea} =3Hz	J _{ee} +J _{ea} =3Hz
	C ₁₈ -H 1H	3,48 q	3,71 m	3,74 m
		J _{ae} =3Hz J _{aa} =14Hz	J _{ae} =3Hz J _{aa} =14Hz	
	CO ₂ CH ₃ 3H	3,85 s	3,82 s	3,82 s

III.25. Metil-[18β-hidroxi-apo-allojohimbán-16-karboxilát] 175 előállítása.

171-et (0,26 g 0,7 mmól) 2N nátrium-metilátban (20 ml) refluxáltatunk 4 órán át. VRK: CH₂Cl₂/metanol (10:1)

R_f 175 > R_f 171. A reakcióelegyet külső hűtés mellett hidrogén-kloriddal telített metanollal semlegesítjük, majd be-

párlás után a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük.
A nyersterméket (0,19 g 77 %) PRK-val tisztítjuk, és tiszta 175-höz (0,15 g 60,7 %) jutunk.

op: 183 - 185 °C (éterből)

MS: m/e (%) 352(100), 351(100), 340(1), 337(3), 335(1),
321(4), 293(4), 284(5), 279(5), 244(5), 235(14),
221(5), 211(10), 185(10), 184(12), 170(10),
169(12), 168(5), 156(14), 149(40), 144(10).

IR(KBr): 3350 (NH), 2750-2860 (Bohlmann sávok)

1715 (CO₂CH₃), 1630 (C=C).

172 hasonló körülmények között ugyanezen 175-höz vezet.

III.26. 3-Izo-metil-dezerpát (176) előállítása.

175 (100 mg 0,28 mmól) abs.metanolban (10 ml) készített oldatához, a nedvesség szigorú kizárása mellett nátrium-metilátot (35,4 mg 0,65 mmól) adunk, majd 72 órán keresztül refluxáltatjuk VRK: CHCl₃/metanol (15:0,5) R_f 176 > R_f 175.

A reakcióelegyet ecetsavval (1 csepp) semlegesítjük, majd PRK-val tisztítjuk. KG-DC Fertigplatte 0,25 mm CHCl₃/metanol (150:2). Változatlan (175 31 mg 31 %) visszanyerése mellett 176-hoz jutottunk (12,7 mg 11,6 %).

op: 206-208 °C (metanolból)

MS: m/e (%) 384(100), 383(92), 369(18), 367(4), 353(10), 351(11),
341(4), 337(4), 325(2), 295(6), 237(7), 231(13),
224(6), 223(5), 221(27), 211(6), 184(12), 170(9),
169(13), 156(10), 144(9).

IR(KBr) 3450-3200 (NH,OH), 2750-2850 (Bohlmann sávok),

1740 (CO₂CH₃)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,80 (s, 1H, indol NH), 7,50 - 7,05
(m, 4H, aromás protonok). 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃)
3,68 (m, 1H J_{ae} = 3Hz, J_{aa} = 14Hz C₁₈-H)
3,54 (s, 3H, OCH₃).

III.27. 3-Epi-17-epi-rauneszcín (174) előállítása

171 (120 mg 0,32 mmól) abs.piridinben (5 ml) készült oldatát trimetoxi-benzoilkloriddal (350 mg 1,5 mmól) 2 órán át 100 °C-on melegítjük. VRK: CH₂Cl₂/metanol (12:1)
R_f 174 > R_f 171. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot pH 8,5-nél diklórmétánba átvesszük, vízzel történő mosás, szárítás és bepárlás után nyert terméket metanollal (5 ml) melegén eldörzsöljük, az oldatot szűrjük, és az anyalugot bepárlás után PRK-val tisztítjuk és tiszta 174-hez (116 mg 63,4 %) jutunk.

op: 196-198 °C (metanol-éterből)

MS: m/e (%) 564(6), 563(4), 352(16), 351(45) 227(13),
226(100), 212(50), 211(30), 198(50), 197(65),
195(40), 184(23), 183(13), 182(25), 181(15),
170(9), 169(30),

IR (KBr) 3480 (NH), 2750-2870 (Bohlmann sávok)

1720 (C=O), 1595 (Ar)

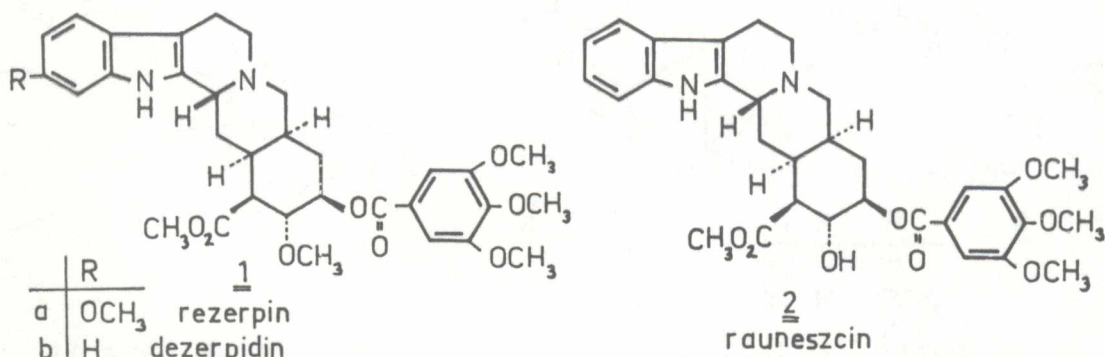
¹H-NMR (C₆D₆) 7,65-6,70 (m, 4H, aromás protonok)
5,04 (m, 1H, J_{aa} = 14Hz, J_{ee} = 3Hz, C₁₈-H),
4,33 (t, 1H, J_{ea} = 3Hz, C₁₇-H), 3,80
(s, 3H, CO₂CO₃) 3,44 (s, 9H, OCH₃).

173 a III.27.-nek megfelelő reakciókörülmények között nem volt trimetoxi-benzoilezhető.

Összefoglalás

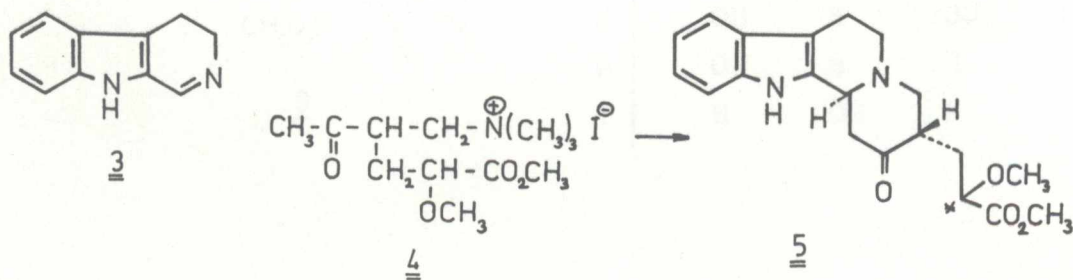
Napjainkban a rezerpinalkaloidok jelentős szerepet játszanak a természetes szerves anyagok kémiájában, első-sorban közismert gyógyászati jelentőségük miatt.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport tevékenységének egyik célkitűzése jelenleg a hat aszimmetriacentrumos johimbánvázas alkaloidnak a dezerpidinnek (1b) a rauneszcinnak (2) és sztereoiszomerjeik totálszintézise.

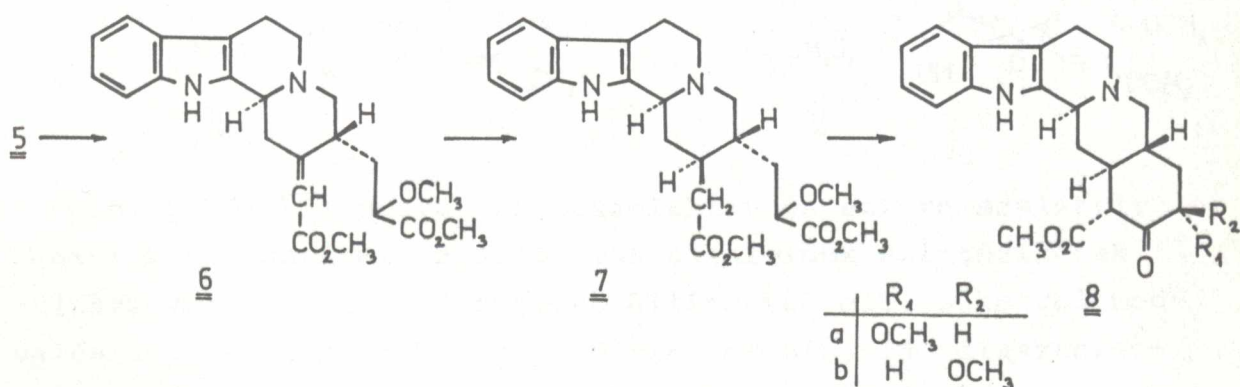


Disszertációmban a rezerpin-típusu alkaloidok és sztereoiszomerjeik szintézisére irányuló kutatásainkról számoltam be. Eredményeinket összefoglalva^{144,145,146}:

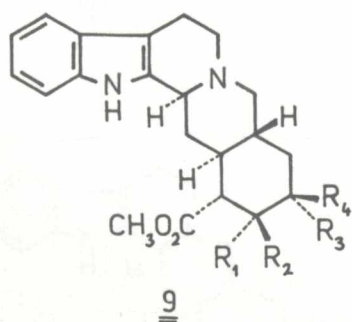
1/ 3,4-dihidro- β -karbolint(3) egy alkalmasan szubsztituált α,β -telitetlen ketonnal, illetve a megfelelő Mannich-bázis kvaterner jódmethylátjával reagáltatva előállítottuk az α -metoxi-propionsavészter oldalláncot tartalmazó indolo[2,3-a]kinolizin-vázás ketont (5), melyről megállapítottuk, hogy az oldalláncban lévő aszimmetriacentrum következményeként két diasztereomer racemát elegye.



2/ Az 5 ketonból dietil-[(metoxi-karbonil)-metil]-foszfonáttal végzett kondenzációval, egy ezt követő sztereoszelektív redukcióval, végül Dieckmann-gyűrűzárással 18 α -metoxi- és 18 β -metoxi-normál-johimbinont (8a,b) szintetizáltunk. A ketoészterek térszerkezetét spektroszkópai vizsgálatokkal igazoltuk, vizsgáltuk epimerizációs viszonyaikat.

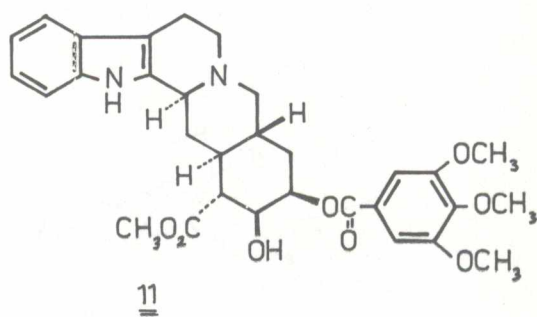
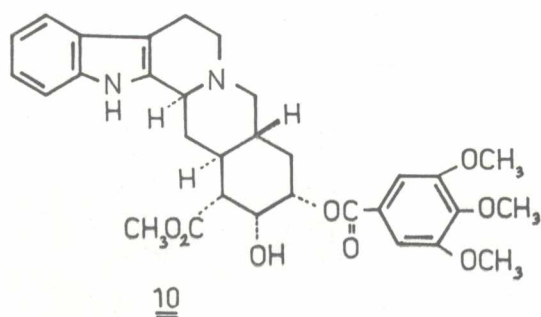


3/ A 8a és 8b β -ketoészterek redukciójával három 18-metoxi-normál-johimbin sztereoizomert (9a-c) nyertünk, melyek jelzett térszerkezetét kémiai és spektroszkópai uton bizonyítottuk. A szóbanforgó vegyületek demetilezésével - az E-gyűrű aszimmetriacentrumainak inverziója nélkül - a bizonyított szerkezetű (9d-f) dialkoholokhoz jutottunk.

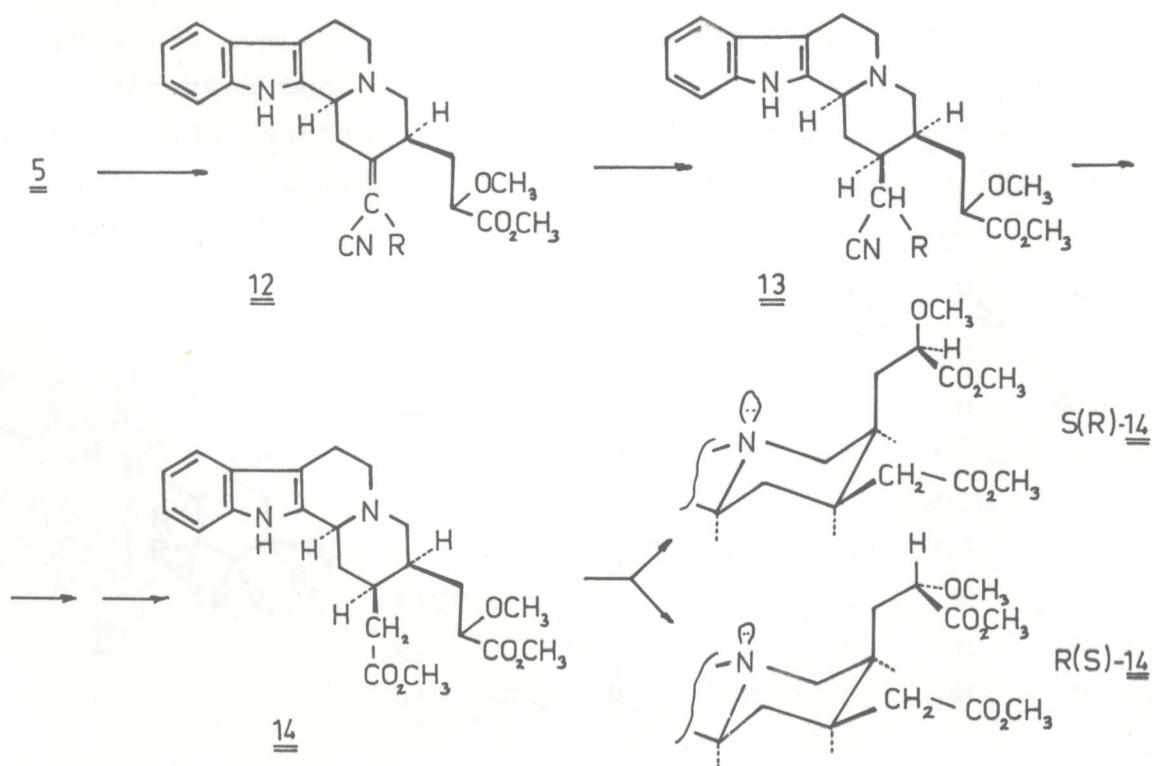


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
a	OH	H	OCH ₃	H
b	OH	H	H	OCH ₃
c	H	OH	H	OCH ₃
d	OH	H	OH	H
e	OH	H	H	OH
f	H	OH	H	OH

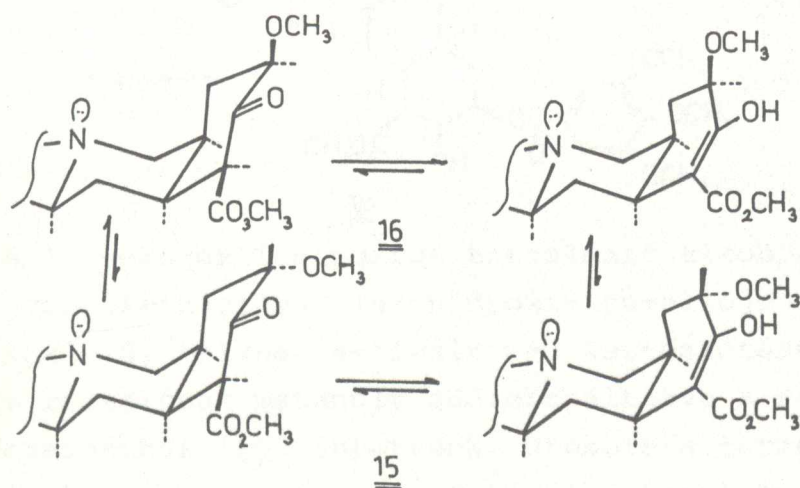
4/ 9d és 9f diolok trimetoxi-benzoilezésével - az irodalomban napjainkig még ismeretlen - két normáljohimbánvázis rauneszcín sztereoizomert (10 és 11) sikerült előállítanunk.



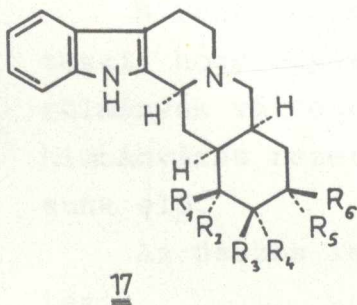
5/ 5-ből kiindulva, regioszelektív és sztereoszelektív reakciók sorozatával az allovázis alkaloidok szintézisének kulcsvegyületét, a 14 diészttert állítottuk elő. Sikerrel megvalósítottuk ezen utóbbinak R(S)-14 és S(R)-14 diasztereo-mer diésztter racemátokká történő szétválasztását is.



6/ S(R)-14 és R(S)-14 diészter Dieckmann-kondenzációját rendre elvégezve regioszelektív reakcióban a 18 α -metoxi-(15) és 18 β -metoxi-allojohimbinonhoz(16) jutottunk. Megállapítottuk, hogy mindkét vegyület keto-enol tautomeriát mutat, dominánsan az enol formával, továbbá, hogy a két β -ketoészter (15 és 16) egyensúlyi reakcióban egymássá átalakítható.

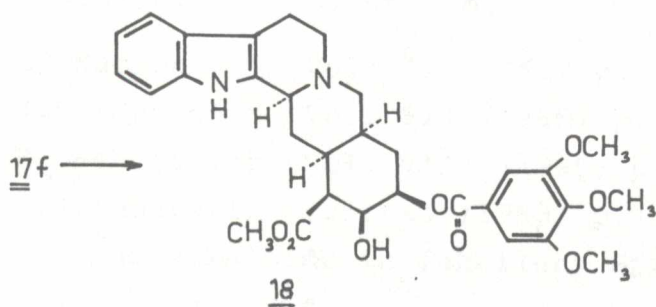


7/ 15 és 16 fémhidrides redukciójával öt sztereoizomer 18-metoxi-allojohimbint (17a-e) állítottunk elő, melyek tér szerkezetét kombinált kémiai és spektroszkópai vizsgálatokkal határoztuk meg. Értelmeztük a redukció sztereokémiáját a "sztérikus megközelítési kontroll" alapján. 17a-c vegyületek szelektív demetilezésével a bizonyított szerkezetű 17f-h dialkoholokat nyertük.

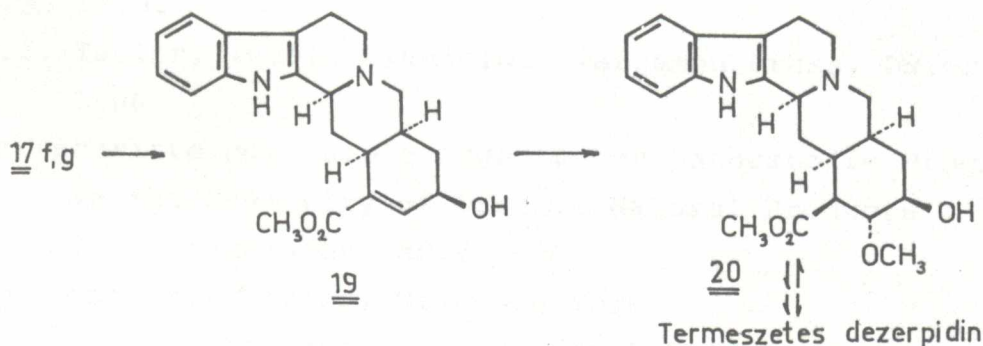


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
a	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	H	OCH ₃
b	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	H	OCH ₃
c	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	OCH ₃	H
d	CO ₂ CH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H
e	H	CO ₂ CH ₃	H	OH	OCH ₃	H
f	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	H	OH
g	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	H	OH
h	CO ₂ CH ₃	H	OH	H	OH	H

8/ 17f diol szelektív trimetoxi-benzoilezésével egy új, természetben elő nem forduló allovázis rauneszcinn sztereoizomert; a 3-epi-17-epi-rauneszcint (18) állítottuk elő:



9/ A 18β -hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholokból (17f,g) vizeliminációval 18β -hidroxi-apo-allojohimbint (19) állítottunk elő, melynek aktivált C=C kettőskötésére sztereo-szelektív reakcióban metanolt adicionáltatva a racem 3-izometil-dezerpáthoz (20) jutottunk. Utóbbit a természetes dezerpidinből leszármaztatott mintával összehasonlítva azonosítottuk.



A fentiekben ismertett lineáris szintézisünk lehetővé teszi, hogy egyetlen kiinduló anyagból, csupán a reakciókörülmények változtatásával a normál-, allo-, és epiallo-johimbánvázis rezerpin típusu alkaloid sztereoizomereket állítsunk elő.

Az összes ismertetett termék új, szintézisük első szintézis.

Irodalomjegyzék

1. H.G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960
Akademie-Verlag, Berlin, 1961
2. The Alkaloids. Chemistry and Physiology /R.H.F.Manske
ed./, Academic Press, New York,
 - a./ L. Marion Vol. II /1952/ p. 369
 - b./ J.E. Saxton Vol. VII /1960/ p.1
 - c./ E. Schlittler Vol. VIII /1965/ p.287
 - d./ H.J. Monterio Vol. XI /1968/ p. 145
3. a. M.Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-
Verlag, Berlin, 1964.
b. Ergänzungswerk, Springer-Verlag, Berlin, 1968.
4. G.A. Swan, An Introduction to the Alkaloids, Blackwell
Scientific Publications, Oxford, 1967.
5. Chemistry of the Alkaloids /S.W.Pelletier ed./,
Van Nostrand Reinhold, New York, 1967.
6. R.F. Raffauff, A. Handbook of Alkaloids and Alkaloid
Containing Plants. Wiley-Interscience, New York,
1970.
7. W.I. Taylor, Indole Alkaloids, Pergamon Press, Oxford,
1966.
8. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe Progress
in the Chemistry of Organic Natural Products
/L. Zechmeister, ed./
Springer-Verlag, Wien-New York
 - a./ A. Chatterjee, Rauwolfia Alkaloids
Vol. X /1953/ p. 390.
 - b./ A. Chatterjee, S.C.Pakrashi, Recent Developments
in the Chemistry and Pharmacology of Rauwolfia
Alkaloids, Vol. XIII /1956/, p. 346.
 - c./ G.A. Morrison, Conformational Analysis of Some
Indole Alkaloids, Vol XXV /1967/, p. 269.
 - d./ E. Winterfeldt, Stereoselektive Totalsynthese
von Indolalkaloiden, Vol. XXXI /1974/, p. 469.

9. T. Robinson, The Biochemistry of Alkaloids,
Springer-Verlag, Berlin, 1968.
10. Essays in Chemistry /J.N.Bradley, R.D. Gillard,
R.T. Hudson, eds/, Academic Press, London-
New-York,
R.Ramage, Alkaloid Biosynthesis Vol.5 /1973/
p.99.
11. N. Neuss, Physical Data of Indole and Dihydroindole
Alkaloids, Lilly Research Laboratories,
Indianapolis, Edn. 1954, 1955, 1960, 1961, 1962.
12. B. Gabetta, G. Mustich, Spectral Data of Indole
Alkaloids, Inverni Della Beffa, Milan, 1975.
13. Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids,
/J. Holubck, O.Strouf eds/, Vol. I /1965/ -
Vol. IV /1970/, Nakladatelstvi CŠAV, Prague.
14. K. Yamaguchi, Spectral Data of Natural Products, Vol.
I. Elsevier, Amsterdam, 1970.
15. H. Budzikiewicz, C. Djerrassi, D.H. Williams, Mass
Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day,
San Francisco, 1967.
16. Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol.III.,
/A.R. Katritsky ed/, Academic Press, New York,
1971.
17. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds,
McGraw-Hill, New York, 1962.
18. E.L. Eliel, N. L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison,
Conformational Analysis, Interscience, New York,
1965.
19. MTP International Review of Science - Organic Chemistry,
Serie One /D.H.Hey, ed./, Vol. 9, Alkaloids
Butterworth, London, 1973.
20. The Alkaloids. A Specialist Periodical Report. The
Chemical Society, Burlington House, London.
/Senior Reporter; J.E. Saxton/

J.A.Joule: Indole Alkaloids

- a./ Vol. 1 /1971/, Chap. 13, p. 150,
- b./ Vol. 2 /1972/, Chap. 13, p. 209,
- c./ Vol. 3 /1973/, Chap. 11, p. 187,
- d./ Vol. 4 /1974/, Chap. 12, p. 280,

- 21. M.M. Janot, R. Goutarel, E. Warnhoff, A. Le Hir, Bull.Soc. Chim. /France/ 1961, 637
- 22. H.S. Aaron, C.P. Ferguson, J. Org.Chem., 40, 3214 /1975/.
- 23. E. Wenkert, N.V. Bringi, J.Am.Chem.Soc., 81, 1474 /1959/.
- 24. W.F. Trager, C.M. Lee, A.H. Beckett, Tetrahedron, 23, 365 /1967/.
- 25. C.M. Lee, W.F. Trager, A.H. Beckett, Tetrahedron, 23, 375 /1967/.
- 26. W.Klyne, R.J. Swan, N.J. Dastoor, A.A. German, H. Schmid, Helv.Chim.Acta, 50, 115 /1967/.
- 27. T.A. Grabb, R.F. Newton, D. Jackson, Chem.Reviews, 71, 109 /1971/.
- 28. L. Bartlett, N.J.Dastoor, Jr. J. Hrbek, W. Klyne, H. Schmid, G. Snatzke, Helv.Chim.Acta, 54, 1238 /1971/.
- 29. W.E. Rosen, J.N. Shoolery, J.Am.Chem.Soc., 83, 4816 /1961/, Tetrahedron Letters, 1961, 481.
- 30. W.E. Rosen, J.M. O'Connor, J.Org.Chem., 26, 3051 /1961/.
- 31. W.E. Rosen, J.Org.Chem., 30, 2044 /1965/.
- 32. W.E. Rosen, H. Sheppard, J.Am.Chem.Soc., 83, 4240 /1961/.
- 33. E. Wenkert, D.K. Roychaudhuri, J.Am.Chem.Soc., 78, 6471 /1956/, *ibid.*, 80, 1613 /1958/.
- 34. F.Bohlmann, Angew.Chem., 69 541 /1957/, Chem.Ber., 91, 2157 /1958/.
- 35. F.Bohlmann, D. Schumann, M. Schulz, Tetrahedron Letters, 1965, 173
- 36. J.Skolik, P.J. Krueger, M. Wiewiorowski, Tetrahedron, 24, 5439 /1968/.

37. A.C. Huitric, J.B. Carr, W.F. Trager, G.K. Nist, Tetrahedron, 19, 2145 /1963/.
38. M.Uskoković, H. Bruderer, C.von Planta, T. Williams, A. Brossi, J.Am.Chem.Soc., 86, 3364 /1964/.
39. H. Bruderer, M. Baumann, M. Uskoković, A. Brossi, Helv. Chim.Acta, 47, 1852 /1964/.
40. L.M. Jackmann, S. Sternhell: Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry. Pergamon Press. Oxford. 1969.
41. R.J. Abraham G. Gatti, J.Chem.Soc. /B/., 1969, 961
42. G.E. Wright, T.Y. Tang Wei, Tetrahedron, 29, 3775 /1973/.
43. K. Jirkowsky, O. Pelletier, R. Tower, Bull.Acad.Pol. Sci.Chim., 22, 867 /1974/.
44. D. Tourwé, G.van Binst, Heterocycles, 9, 507 /1978/.
45. M. Sugiura, N. Takao, H. Fujiwara, Y. Sasaki, Chem.Pharm.Bull., 26, 2555 /1978/.
46. G.W. Gribble, R.B.Nelson, G.C. Lewy, G.L. Nelson, J.C.S.Chem.Comm., 1972, 703.
47. R.H Lewin, I.Y.Lallemmand, J.D. Roberts, J.Org.Chem., 38, 1983 /1973/.
48. E. Wenkert, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, F.M.Schell, N. Neuss, A.S. Katner, P. Potier, C. Kan, M. Plat, M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch, Y. Rolland, J.Am.Chem.Soc., 95, 4990 /1973/.
49. E. Wenkert, Cing-Jer Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, J.C. King, K. Orito, J.Am.Chem.Soc., 98, 3645 /1976/.
50. P. Crabbe, ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, An Introduction, Academic Press, New York, 1972.
51. H.B. MacPhillamy, L. Dorfman, C.F. Huebner, E. Schlittler, A.F.St.Andre, J.Am.Chem.Soc., 77, 1071 /1955/.
52. H.B. MacPhillamy, C.F. Huebner, E. Schlittler, A.F.St.André, P.R.Ulshafer, J.Am.Chem.Soc., 77, 4335 /1955/.

53. C.F.Huebner, A.F.St.André, E.Schlittler, A.Uffer,
J.Am.Chem.Soc., 77, 5725 /1955/.
54. P.E.Aldrich, P.A.Diassi, D.F.Dickel, C.M.Dylon,
P.D.Hance, C.F.Huebner, B.Korzun, M.E.Kuehne,
L.H.Liu, H.B.MacPhillamy, E.W.Robb, D.K.Roychaudhuri,
E.Schlittler, A.F.St.André, E.E.van Tamelen,
F.D.Weisenborn, E.Wenkert, O.Wintersteiner,
J.Am.Chem.Soc., 81, 2481 /1959/.
55. E.Wenkert, L.H.Liu, Experientia, 11, 302 /1955/.
56. A.J.Gaskell, J.A.Joule, Tetrahedron, 23, 4053 /1967/,
ibid., 24, 5115 /1968/.
57. F.L.Weisenborn, J.Am.Chem.Soc., 79, 4818 /1957/.
58. R.Stainier, H.P.Husson, Ch.L.Lapierre,
J.Pharm.Belg., 28, 307 /1973/, C.A., 79, 79018z
/1973/.
59. H. Rönsch, J.Prakt.Chem., 314, 382 /1972/.
60. J.D.Albright, L.Goldman, J.Am.Chem.Soc., 91, 4317 /1969/.
61. F.L.Weisenborn, P.A.Diassi, J.Am.Chem.Soc., 78, 2022
/1956/.
62. W.O.Godtfrendsén, S. Vandegal, Acta Chim.Scand., 10,
1414 /1956/, ibid., 11, 1013 /1957/.
63. E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri, J.Org.Chem., 21, 1315
/1956/.
64. E.Farkas, E.R.Lavagnino, R.T.Rapala, J.Org.Chem., 22,
1261 /1957/.
65. F.E.Bader, D.F.Dickel, C.F.Huebner, R.A.Lucas,
E.Schlittler, J.Am.Chem.Soc., 77, 3547 /1955/.
66. R.Goutarel, A.Hofman, M.M.Janot, A.Le Hir, N. Neuss,
Helv.Chim.Acta, 40, 156 /1957/.
67. E.Smith, R.S.Jaret, R.J.Shine, M.Shamma, J.Am.Chem.
Soc., 89, 2469 /1967/.
68. M.M.Robinson, R.A.Lucas, H.B.MacPhillamy, R.L.Dziemian,
I.Hsu, R.J.Kiesel, J.Am.Chem.Soc., 83, 2694 /1961/.

69. M.M.Robinson, W.G.Pierson, R.A.Lucas, I.Hsu,
R.L.Dziemian, J.Org.Chem., 28, 768 /1963/.
70. R.B.Woodward, F.E.Bader, H.Bickel, A.J.Frey,
R.W.Kierstead, J.Am.Chem.Soc., 78, 2023
/1956/, *ibid.*, 78, 2657 /1956/.
71. R.B.Woodward, F.E.Bader, H.Bickel, A.J.Frey, R.W.
Kierstead, Tetrahedron, 2, 1 /1958/.
72. E.E.van Tamelen, M.Shamma, P.Aldrich, J.Am.Chem.Soc.,
76, 950 /1954/, *ibid.*, 78, 4628 /1956/.
73. G.C.Morrison, W.A.Cetenko, J.Chavel Jr., J.Org.Chem.,
31, 2695 /1966/.
74. S.Corsano, L.Panizzi, Ann.Chim. /Róma/ 48, 1025
/1958/, C.A. 53, 10267d /1959/.
75. G.C.Morrison, W.A.Cetenko, J.Chavel Jr., J.Org.Chem.,
32, 4089 /1967/.
76. G.Stork, R.K.Hill, J.Am.Chem.Soc., 76, 949 /1954/,
ibid., 79, 495 /1957/.
77. G.A.Swan, J.Chem.Soc., 1950 1534.
78. P.G.Philpott, A.M.Parsons, J.Chem.Soc., 1958 3018.
79. I.Ninomiya, Y.Tada, T.Kiguchi, O.Yamamoto, T.Naito,
Heterocycles, 9, 1527 /1978/.
80. T.Kamatani, M.Kajiwarra, K.Fukomoto, Tetrahedron, 30,
1053 /1974/.
81. E.Wenkert, K.G.Dave, F.Haglid, J.Am.Chem.Soc., 87
5461 /1965/.
82. K.Mori, I.Takemoto, M.Matsui, Agr.Biol.Chem. /Japan/,
36, 2605 /1972/.
83. H.Rischke, J.D.Wilcock, E.Winterfeldt, Chem.Ber.,
106, 3106 /1973/.
84. G.B.Kline, J.Am.Chem.Soc., 81, 2251 /1959/.
85. E.E.van Tamelen, M.Shamma, A.W.Burgstahler, J.Wolinsky,
R.Tamm, P.E.Aldrich, J.Am.Chem.Soc., 80, 5006
/1958/, *ibid.*, 91, 7315 /1969/.

86. G.Stork, R.N.Guthikonda, J.Am.Chem.Soc., 94, 5109 /1972/.
87. T.Kametení, Y.Hirai, M.Kajiwara, T.Takahashi, K.Fukumoto, Chem.Pharm.Bull., 23, 2634 /1975/.
88. T.Kametani, M.Kajiwara, T.Takahashi, K.Fukumoto, Heterocycles, 3, 179 /1975/.
89. E.Wenkert, G.Kunesch, K.Orito, W.A.Temple, J.S.Yadov, J.Am.Chem.Soc., 100, 4894 /1978/.
90. L.Velluz, C.Muller, R.Joly, G.Nominé, J.Mathieu, A.Allais, J.Warnant, J.Valls, R.Bucourt, J.Jolly, Bull.Soc.Chim. /France/, 1958, 673.
91. L.Novák, J.O.Jilek, B.Kakač, I.Ernest, M.Protiva, Coll.Czech.Chem.Comm., 25, 2196 /1960/.
92. J.Ernest, B.Kakač, Chem.Ind. /London/. 1965, 513
93. L.Blaha, J.Weichet, J.Zváček, S.Smolik, B.Kakač, Coll.Czech.Chem.Comm., 25, 237 /1960/.
94. J.O.Jilek, I.Ernest, L.Novák, M.Rajsner, M.Protiva, Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 687 /1961/.
95. J.Weichet, K.Pelz, L.Bláha, Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 1529 /1961/.
96. Cs.Szántay, L.Tőke, P.Kolonits, J.Org.Chem., 31, 1447 /1966/.
Magy.Kém.Foly., 73, 293 /1967/.
97. K.Lénárd, P.Bite, Acta.Chim.Acad.Sci.Hung., 38, 57 /1963/.
98. D.Beke, Cs.Szántay, Chem.Ber., 95, 2132 /1962/,
Magy.Kém.Foly., 68, 419 /1962/.
99. Cs.Szántay, J.Rohály, Chem.Ber., 98, 557 /1965/,
Magy.Kém.Foly., 70, 478 /1964/.
100. Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Gy.Kalaus, J.Org.Chem., 32, 423 /1967/, Magy. Kém. Foly., 74, 342 /1968/.
101. Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Tetrahedron Letters, 1965 1665.

102. L.Tőke, K.Honty, Cs.Szántay, Chem.Ber., 102, 3248
/1968/, Magy.Kém.Foly., 77, 366 /1971/.
103. L.Tőke, K.Honty, L.Szabó, G.Blaskó, Cs.Szántay,
J.Org.Chem., 38, 2496 /1973/.
104. L.Tőke, Zs.Gombos, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó,
J.Tamás, Cs.Szántay, J.Org.Chem., 38, 2501
/1973/.
105. L.Tőke, Cs.Szántay, Heterocycles, 4, 251 /1976/.
106. Cs.Szántay, K.Honty, L.Tőke, A.Buzás, J.P.Jacquet,
Tetrahedron Letters, 1971 4872.
107. Cs.Szántay, K.Honty, L.Tőke, L.Szabó, Chem.Ber.,
109, 1737 /1976/.
108. Tőke László "Indolo-kinolizin típusu alkaloidok
szintézisére irányuló vizsgálatok. A \pm -johimbin
és a \pm - β -johimbin szintézise" c.kandidátusi
értekezés. 1965.
109. Tőke László "Johimbánvázas alkaloidok szintézise" c.
doktori értekezés. 1973.
110. Honty Katalin "Johimbánvázas alkaloidok. Az allojo-
himbin térszerkezeténke módosítása" c.kandidátusi
értekezés. 1975.
111. Gombos Zsuzsanna "Az allojohimbánváz sztereoszelektív
felépítése. A \pm -17-epi- α -johimbin és \pm -17-epi-
-allojohimbin szintézise" c. műszaki doktori érte-
kezés. 1973.
112. L.Szabó, K.Honty, L.Tőke, I.Tóth, Cs.Szántay, Chem.Ber.,
105, 3215 /1972/.
113. L.Szabó, I.Tóth, K.Honty, L.Tőke, Chem.Ber., 105, 3231
/1972/.
114. L.Szabó, I.Tóth, K.Honty, L.Tőke, J.Tamás, Cs.Szántay,
Chem.Ber., 109, 1724 /1976/.
115. L.Szabó, I.Tóth, L.Tőke, P.Kolonits, Cs.Szántay,
Chem.Ber., 109, 3390 /1976/.

116. L.Szabó, I.Tóth, L.Tőke, Cs.Szántay, Liebigs Ann. Chem., 1977, 634.
117. L.Szabó, I.Tóth, L.Tőke, Cs.Szántay, J.Tamás, Liebigs Ann.Chem., 1977, 642.
118. I.Tóth, L.Szabó, M.Kajtár-Peredi, E.Baitz-Gács, I.Radics, Cs.Szántay, Tetrahedron, 34, 2113 /1978/.
119. Szabó Lajos "A 10-metoxi-dezpirrolo-rezerpin és sztereoizomerjeinek szintézise" c.doktori értekezés. 1976.
120. Tóth István "10,11-dimetoxi-dezpirrolo-rauneszcin sztereoizomerek és 10,11-/metilén-dioxi/-dezpirrolo-dezerpidin szintézise" c. kandidátusi értekezés. 1978.
121. Blaskó Gábor "Rezerpin analógok szintézisére irányuló kísérletek" c. műszaki doktori értekezés. 1976.
122. N.Agata, S.Nozakura, S.Murakashi, Bull.Chem.Soc. Japan, 43, 2987 /1970/.
123. Cs.Szántay, L.Tőke, G.Blaskó, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 95, 81 /1977/.
124. F.Johnson, Chem.Reviews, 68, 375 /1968/.
125. J.D.Albright, L.A.Mitscher, L.Goldman, J.Org.Chem., 28, 38 /1963/.
126. J.D.Albright, L.A.Mitscher, L.Göldman, J.Heterocyclic Chem., 7, 623 /1970/.
127. M.J.Allen, J.Chem.Soc., 1960, 4904.
128. N.L.Allinger, H.M.Blatter, J.Am.Chem.Soc., 83, 994 /1961/.
129. L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, Cs.Szántay, Tetrahedron Letters, 1972, 2459.
130. L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, G.Tóth, Cs.Szántay, Acta Chim. Acad.Sci.Hung., 81, 97 /1974/.
131. R.Roger, D.G.Neilson, Chem.Reviews, 61, 179 /1961/.

132. E.L.Eliel, Y.Senda, Tetrahedron, 26, 2411 /1970/.
133. E.C.Ashby, J.R.Boone, J.Org.Chem., 41, 2890 /1976/.
134. J.Pperlberger, P.Müller, J.Am.Chem.Soc., 99, 6316
/1977/.
135. H.C.Brown, S.Krishnamurthy, Tetrahedron, 35, 567
/1979/.
136. D.C.Wigfield, F.W.Gowland, J.Org.Chem., 42, 1109
/1977/.
137. D.C.Wigfield, Tetrahedron, 35, 449 /1979/.
138. IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic
Chemistry. Fundamental Stereochemistry
J.Org.Chem., 35, 2849 /1970/.
139. G.Blaskó, K.Honty, L.Novák, Cs.Szántay, Acta Chim.Acad.
Sci.Hung., 99, 35 /1979/.
140. Cs.Szántay, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó, L.Tőke,
Heterocycles, 7, 155 /1977/.
141. B.A.Feit, L.Bohor, S.Rubinrant,
J.Chem.Soc.Perkin II., 1976, 253
142. J.Weichet, K.Pelz, L.Blaha,
Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 1529 /1961/
143. T.Kametani, Y.Fujimoto, Y.Suzuki, Y.Tanaka,
K.Nyu, T.Yamanaka, S.Ikeda
J.Chem.Soc. Perkin I., 1975, 932
144. Cs.Szántay, L.Tőke, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó,
Lectures in Heterocycles Chemistry Vol.4., S.25 /1978/
A Supplementary Issue of the J.Het.Chem., Vol.15.
145. Cs.Szántay, G.Blaskó, K.Honty, L.Tőke, L.Szabó,
Excerpta Medica 1978, 26
146. Cs.Szántay, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó, L.Tőke,
Academic Press /közlésre elfogadva/